



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 198 15 020 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 198 15 020.2  
⑳ Anmeldetag: 3. 4. 98  
㉑ Offenlegungstag: 7. 10. 99

㉒ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 403/12**  
C 07 D 401/12  
C 07 D 209/34  
A 61 K 31/475  
C 07 D 471/04  
// (C07D 403/12,  
233:50,209:40)C07D  
207/14,209/38,227/00,  
247/00

DE 198 15 020 A 1

㉓ Anmelder:

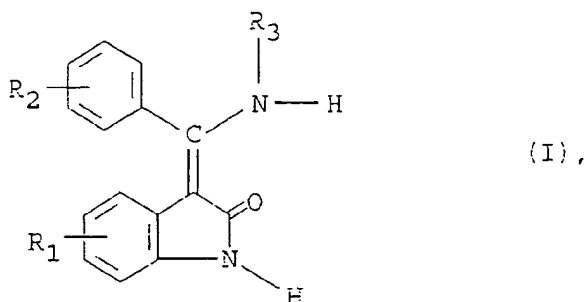
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

㉔ Erfinder:

Grell, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,  
DE; Walter, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,  
DE; Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,  
DE; Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441  
Mittelbiberach, DE; Wittneben, Helmut, Dipl.-Ing.,  
88437 Maselheim, DE; Meel, Jakobus van, Dr.,  
88441 Mittelbiberach, DE; Redemann, Norbert,  
Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Haigh, Robert,  
Dipl.-Bio.-Chem. Dr., Hants, GB

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉕ Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel  
㉖ Die vorliegende Erfindung betrifft Indolinone der allgemeinen Formel



DE 198 15 020 A 1

in der  
R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und  
deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen  
Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften  
aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf  
verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf  
die Proliferation verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen  
enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu  
ihrer Herstellung.

Der Zellteilungs-Zyklus ist einer der fundamentalsten biologischen Prozesse, der die kontrollierte Erzeugung von Zellen mit spezialisierten Funktionen sicherstellt. Die Progression durch den eukaryotischen Zellzyklus wird kontrolliert durch die sequentielle Bildung, Aktivierung und Inaktivierung einer ganzen Reihe von Protein-Serin/Threonin-Kinasen, sogenannten Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK's; Cyclin-dependent kinases) (siehe M. Peter et al. in *Cell* 79, 181-184 (1994) und G.I. Draetta in *Cell Biology* 6, 842-846 (1994)). Jede CDK phosphoryliert offenbar spezifische Substrate und koordiniert die Änderungen, die während eines bestimmten Transition Status des Zellzyklus erfolgen. Wegen der zentralen Rolle der CDK's sind große Anstrengungen unternommen worden, ihre Regulation aufzuklären und zu verstehen. Einige Mechanismen sind inzwischen identifiziert. So sind essentielle Untereinheiten (subunits) infolge der Synthese- und Abbau-Kontrolle von Cyclin nur in der entsprechenden Periode des Zellzyklus zugänglich. Außerdem werden einige CDK/Cyclin-Komplexe inhibiert durch die Bindung von kleinen Protein Inhibitoren (cyclin-dependant kinase inhibitors), deren Vorhandensein ebenfalls streng kontrolliert wird. Weiterhin werden die CDK-Aktivitäten translational durch reversible Phosphorylierung ihrer katalytischen Untereinheiten reguliert (siehe C. Hutchinson and D.M. Glover (Editors) in *Cell Cycle Control*, IRL Press, London, 1994).

Der primäre Regulator der CDK-Aktivität ist die assoziierte Cyclin-Untereinheit. Cycline, die ursprünglich als Proteine definiert waren, deren Konzentrationen während des Zellzyklus oszillieren, werden jetzt genauer als eine Familie von strukturell verwandten Proteinen definiert, die CDK-katalytische Untereinheiten binden und aktivieren. Zum Beispiel in- und Cyclin A; CDK4 und CDK6 mit D-Cyclinen; und CDK7 mit Cyclin H. Die Cyclin Funktion wird primär kontrolliert durch Änderungen der Cyclin-Konzentrationen, die bei einem bestimmten Zell-Zustand charakteristisch ansteigen: Cyclin E in der G1/S-Phase; Cyclin A in der S-Phase; Cyclin B in der G2/M-Phase. D-Cycline und Cyclin H sind diesbezüglich Ausnahmen, weil ihre Konzentrationen während des ganzen Zellzyklus relativ konstant sind.

Primär verantwortlich für die Progression durch die G1- zur S-Phase des Zellzyklus sind die D-Cycline sowie Cyclin E und Cyclin A. Wachstumshormone, Steroid-Hormone, die Aktivierung von ras, und andere mitogene Stimuli induzieren einen Anstieg der Konzentration von D-Cyclinen und/oder von Cyclin E und initiieren dadurch die Progression der Zelle durch die G1- zur S-Phase. Ein Substrat für Cyclin D/CDK4 bzw. Cyclin D/CDK6 ist das Retinoblastoma Gen Produkt (pRB). Das Retinoblastoma Gen seinerseits ist ein Tumor Suppressor Gen, das die Zell-proliferation kontrolliert. pRB in hypophosphorylierter Form ist normalerweise an den Transkriptions-Faktor E2F gebunden, der in diesem Komplex inaktiv ist. Hyperphosphorylierung von pRB durch CDK's setzt E2F frei und induziert Transkription. Eine Schlüsselrolle beim Zellwachstum spielt der Cyclin D/CDK4- bzw. /CDK6-Komplex. Es gibt zunehmend Indizien dafür, daß D-Cycline (D1 bzw. D2) offenbar stark an der Genese von Tumoren beteiligt sind (siehe L.H. Hartwell et al. in *Science* 266, 1821-1828 (1994)). Die molekularen Mechanismen, die den proto-onkogenen Eigenschaften von Cyclin D1 zugrunde liegen, schließen chromosomale Umlagerungen (bei Parathyroid Adenoma und B-Zell Lymphoma) sowie eine Amplifikation der chromosomalen Bande 11q13 ein, die für verschiedene Krebs-Typen (inklusive Brust-, Kopf-, Nacken- und Leber-Tumoren) berichtet wurde (siehe C.-Gillett et al. in *Cancer Research* 54, 1812-1817 (1994) und T. Callender et al. in *Cancer* 74, 152-158 (1994)). Man nimmt an, daß das Gesamt-Ergebnis dieser genetischen Veränderungen eine ekto-pische oder anormal erhöhte Expression des Cyclin D1-Proteins ist, die möglicherweise zu unangemessenen Zell-Teilungen und unreguliertem Tumor-Wachstum beiträgt.

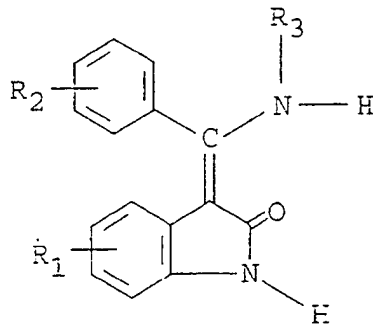
An einem weiteren Hauptmechanismus der CDK-Regulation ist eine Familie verschiedener Proteine, sogenannter Cyclin-abhängiger Kinase Inhibitoren (cyclin-dependent kinase inhibitors; CKI's) beteiligt, die Cyclin/CDK-Komplexe binden und inhibieren (siehe G. Peters in *Nature* 121, 204-205 (1994)). Die Haupt(Säugetier)-CKI's gehören zu zwei Klassen: (1); p21 (CIP1/WAF1/CAP20/SD1), p27 (KIP1) und p57 (KIP2) sind verwandte Proteine mit einer Präferenz für Cyclin/CDK2- und Cyclin/CDK4-Komplexe; (2) p16<sup>INK4</sup>, p15<sup>INK4B</sup>, p18<sup>INK4C</sup> und p19<sup>INK4</sup> sind eng verwandte CKI's mit einer Spezifität für CDK4 und/oder CDK6. p2 reguliert hauptsächlich die Transkription, p21 Transkription wird durch das Tumor-Suppressor Gen p53 induziert, einen transkriptionalen Regulator, der das Anhalten des Zellzyklus nach einer DNA-Schädigung oder bei Senescenz vermittelt. Basal-Konzentrationen von p21 stellen möglicherweise eine Schwelle dar, die überschritten werden muß, bevor Komplexe aktiv werden können. Transkriptionale Kontrolle ist möglicherweise auch für p15<sup>INK4B</sup> wichtig, dessen Expression stark erhöht wird, wenn mit dem negativen Wachstumsfaktor TGF $\beta$  behandelt wird. Ein zusätzlicher Effekt von TGF $\beta$  besteht offenbar in der Freisetzung von p27, das in einem Mitze-labilen Kompartiment angesiedelt ist. p27 ist wahrscheinlich auch beteiligt an den Wirkungen von positiven Wachstums-faktoren. Zum Beispiel scheint Interleukin-2 Stimulation ein Absinken der Konzentration von p27 und dadurch die Pro-liferation von T-Zellen zu induzieren.

Neueste Studien haben häufig einen allelischen Verlust auf Chromosom 9 in einer Reihe von humanen Carcinoma (z. B. bei Melanoma, Kopf- und Nacken-Schuppenzellen-, Lungen-, pankreatischen Adeno-, Brust- und Nasopharyngeal-Ca) gezeigt (siehe A. Kamb et al. in *Science* 264, 436-440 (1994); C. J. Hussussian et al. in *Nature Genetics* 8, 15-21 (1994); C. Caldas et al. in *Cancer Nature Genetics* 8, 27-32 (1994); T. Mori et al. in *Cancer Research* 54, 3396-3397 (1994) und A. Okamoto et al. in *proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 11045-11049 (1994)). Von besonderem Interesse ist der Verlust von Chromosom 9p21-22. In dieser Region, in der ein Tumorsuppressor-Gen vermutet wird, ist eine Gen mit Namen CDKN2 (MTS1, Multiple Tumor Suppressor Gen 1) lokalisiert, das ein p16-Protein kodiert. Wie oben schon erwähnt, bindet das p16-Protein an CDK4 und CDK6 und inhibiert dadurch deren Interaktion mit D-Cyclinen. Schädigungen oder Mutationen im p16-Gen beeinflussen möglicherweise die relative Balance von funktionalem p16 und Cyclin D, was zu unregulierter CDK-Aktivität und zu anormalem Zell-Wachstum führt. Die neuesten Beobachtungen, daß in vielen Tumorzellen sehr häufig p16-Schädigungen, Inaktivierung durch Gen-"Silencing" und/oder Mutationen vorkommen, weisen daraufhin, daß p16 eine Schlüsselrolle bei der Unterdrückung der Entwicklung von verschiedenen humanen Carcinoma spielt (siehe G.I. Shapiro et al. in *Cancer Research* 55, 6200-6209 (1995)).

Deregulierte CDK-Aktivität kann also die Folge sein von: (a) Mutation oder exzessiver Expression der Kinase; (b) induzierter Expression, Überexpression oder verlangsamtem Abbau von Cyclinen; (c) funktionaler Inaktivierung von CKI's durch Gen-"Silencing", -Schädigung oder -Mutation; oder (d) einer Kombination dieser Phänomene. Das Ergebnis

dieser Abweichungen ist ein deregulierter Zellzyklus mit deregulierter Zellteilung, die verschiedene Krankheiten verursacht oder zu ihrer Progression beiträgt.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen substituierten Indolinone der allgemeinen Formel



(I),

deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao et al. in J. Virology 71 (3), 1984-1991 (1997)).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino- oder Benzyloxycarbonylamino-Gruppe,

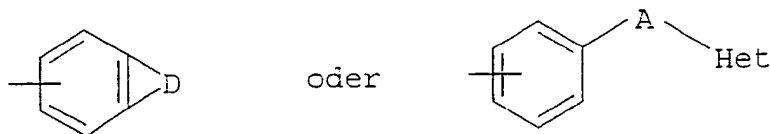
R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe,

eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, Phthalinido-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>3-4</sub>-Alkenylamino-, Benzylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>2-6</sub>-Alkylenimino-, Di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-benzylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino-, Benzyloxycarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, α-Oxo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-benzylamino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-benzylamino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-benzylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-, N-Benzyloxycarbonyl-N-benzylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carboxy-, Cyano- oder Amidinocarbonylgruppe substituiert ist,

eine C<sub>2-5</sub>-Alkenylgruppe, die durch eine Phthalinido-, C<sub>1-5</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino-, Benzyloxycarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, α-Oxo-C<sub>3-6</sub>-Alkylenimino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-benzylamino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-benzylamino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-benzylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carboxy-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Alkylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>3-4</sub>-Alkenylamino-, Benzylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>2-6</sub>-Alkylenimino-, Di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-benzylamino-Gruppe substituiert ist, und

R<sub>3</sub> eine Gruppe der Formeln



in denen

A eine Bindung, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyliden-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkenyliden-Gruppe darstellen, wobei ein Wasserstoffatom, das im Rest Het an das Kohlenstoffatom der Verknüpfungsstelle gebunden ist, zusammen mit einem α-ständigen Wasserstoffatom des Restes A auch durch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ersetzt sein kann.

D eine -CH=CH-NR<sub>3</sub>-, -CH=N-NR<sub>3</sub>-, -N=CH-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>3</sub>-, CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>3</sub>-, -CO-NR<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-, -CH=CH-CH=N-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-, -CH=CH-N=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-, -CH=CH-CO-NH-, -NR<sub>3</sub>-CO-CH=N- oder -(R<sub>3</sub>CR<sub>3</sub>)-CO-NR<sub>3</sub>-CO-Brücke, wobei

R<sub>3</sub> und R<sub>6</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkyl- oder Benzyloxycarbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkylgruppe und

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellen, und

Het einen 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-

Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring außerdem durch eine  $C_1$ -5-Alkyl-, Amino-,  $C_1$ -4-Alkanoylamino-, ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonylamino- oder Benzyloxy-carbonylamino-Gruppe und außerdem noch durch eine weitere  $C_1$ -5-Alkylgruppe substituiert sein kann,

- 5 einen 5-gliedrigen dihydrierten heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring außerdem durch eine oder zwei  $C_1$ -5-Alkylgruppen substituiert sein und eine Carbonylgruppe enthalten kann und zusätzlich an einem Ringstickstoffatom durch eine ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonyl- oder Benzyloxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

- einen 5-gliedrigen tetrahydrierten heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring zusätzlich durch eine oder zwei  $C_1$ -5-Alkylgruppen, durch eine Carboxy-, ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann und außerdem eine oder zwei Carbonylgruppen enthalten kann,

- 10 einen 5-gliedrigen tetrahydrierten heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring zusätzlich durch eine oder zwei  $C_1$ -5-Alkylgruppen substituiert sein und eine oder zwei Carbonylgruppen enthalten kann,

eine Tetrazolyl- oder Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-yl-Gruppe darstellen.

- 15 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

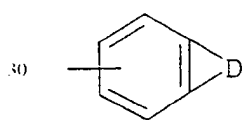
$R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Nitro-, Amino-,  $C_1$ -4-Alkanoylamino-, ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonylamino- oder Benzyloxy-carbonylamino-Gruppe,

$R_2$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe,

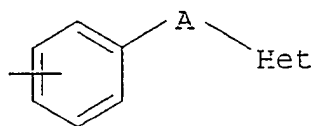
- 20 eine  $C_1$ -2-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, Phthalimido-,  $C_1$ -2-Alkylamino-, Di-( $C_1$ -2-alkyl)-amino-,  $C_2$ -6-Alkylamino-,  $C_1$ -2-Alkanoylamino-, ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonylamino-, Benzyloxy-carbonylamino-, N-( $C_1$ -2-Alkanoyl)-N-( $C_1$ -2-alkyl)-amino-, N-( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonyl-N-( $C_1$ -2-alkyl)-amino-,  $\alpha$ -Oxo- $C_3$ -6-alkyleniminogruppe, N-Benzyloxy-carbonyl-N-( $C_1$ -2-alkyl)-amino-, ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Carboxy-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

- 25 eine Allylgruppe, die in 3-Stellung durch eine  $C_2$ -6-Alkyl- oder  $\alpha$ -Oxo- $C_3$ -6-alkyleniminogruppe substituiert ist,

$R_3$  eine Gruppe der Formeln



oder



in denen

- 35 D und Het wie vorstehend erwähnt definiert sind und

A eine Bindung, eine  $C_1$ -3-Alkyl-,  $C_1$ -3-Alkyliden-,  $C_2$ -3-Alkenyl- oder  $C_2$ -3-Alkenyliden-Gruppe darstellen, wobei ein Wasserstoffatom, das im Rest Het an das Kohlenstoffatom der Verknüpfungsstelle gebunden ist, zusammen mit einem  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatom des Restes A auch durch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ersetzt sein kann, darstellt,

- 40 bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe,

$R_2$  ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Aminomethyl-, Aminoethyl- oder Phthalimidogruppe, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Methylamino-, Dimethylamino-, Ethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-,  $\alpha$ -Oxo-pyrrolidino-,  $\alpha$ -Oxo-piperidino-, Acetylamino-, Methoxycarbonylamino-, Ethoxycarbonylamino-, Benzyloxy-carbonylamino-, N-Acetyl-N-methylamino-, N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino-, N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-amino-, N-Benzyloxy-carbonyl-N-methyl-amino-methyl- oder 2-(N-Benzyloxy-carbonyl-N-methyl-amino)-ethyl-Gruppe substituiert sind,

- $R_3$  eine 1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-, 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl-, 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl-, 2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl-, 2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl-, 4-(Imidazol-2-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenyl-, 4-(Imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(1-Methylimidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(4-Methyl-imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(2-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Ethyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Acetylaminimidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Acetylamin-5-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, 4-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yl)methyl]-phenyl-, 4-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-phenyl-, 4-[(Imidazol-4-yl)methyl]-phenyl-, 4-[(Imidazol-5-yl)methyl]-phenyl-, 4-[(1-Pyrrolidinyl)methyl]-phenyl-, 4-[2-(Imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl-, 4-[2-(Imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl- oder 4-[2-(Imidazol-5-yl)ethenyl]-phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

- 60 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder in 5-Stellung eine Nitrogruppe,

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,

$R_3$  eine 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenyl-, 4-(Imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(Imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(2-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Acetylaminimidazol-4-yl)-phenyl-, 4-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-phenyl-, 4-[(1-pyrrolidinyl)-methyl]-phenyl-, 4-[2-(Imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-Gruppe bedeuten,

- 65 deren Isomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

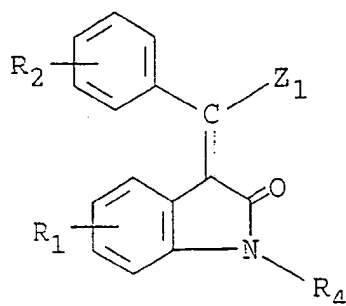


- (a) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon,  
 (b) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (c) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluormethyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (d) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (e) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (f) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (g) 3-[(Z)-1-[4-(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und  
 (h) 3-[(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

- a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

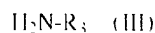
in der

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe und

Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzoyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert ist, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzoyloxycarbonylgruppe in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 25 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z<sub>1</sub> in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 25 und 120°C, durchgeführt.

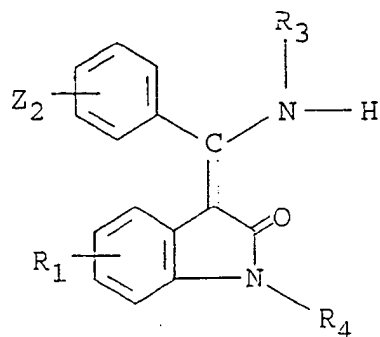
Bedeutet Z<sub>1</sub> in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetztenamins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine der für R<sub>2</sub> eingangs erwähnten Alkyl- oder Allylreste darstellt:

Umsetzung einer Halogenphenyl-Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

in der  
 $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  
 $Z_2$  ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt,  
 mit einem Alken der allgemeinen Formel

 $R_2$ -II (V)

in der

$R_2$  einen der für  $R_2$  eingangs erwähnten substituierten Alkenylreste darstellt, in Gegenwart eines geeigneten Edelmetallhaltigen Katalysators und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe.

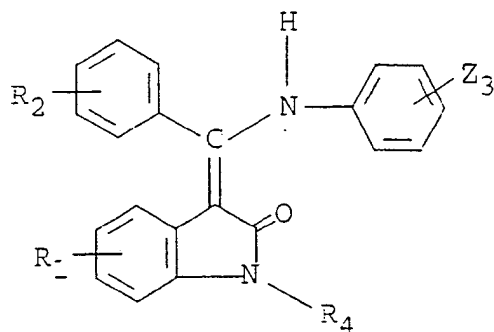
Als geeignete Edelmetall-Katalysatoren kommen vorzugsweise Palladium-haltige Katalysatoren wie Palladium-diacetat oder palladium-dichlorid, insbesondere deren Komplexe mit Triphenylphosphin oder Tri-(o-toluol)-phosphin gegebenenfalls in Gegenwart von Aktivatoren wie Tetraphenylphosphoniumchlorid oder -bromid und N,N-Dimethylglycin in Betracht.

Die Heck-Reaktion wird zweckmäßigerweise unter Schutzgas, z. B. unter Stickstoff oder Argon, gegebenenfalls in einem Druckgefäß und zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid oder N-Methyl-pyrrolidin-2-on bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumacetat bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine  $C_{2-4}$ -Alkenylengruppe darstellt: Umsetzung einer Halogenphenyl-Verbindung der allgemeinen Formel



(VI),

in der

$R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  
 $Z_3$  ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt,  
 mit einem Alken der allgemeinen Formel

 $R_2$ -A'-Het (VII)

in der

Het wie eingangs erwähnt definiert ist und

A' eine  $C_{2-4}$ -Alkenylengruppe darstellt, in Gegenwart eines geeigneten Edelmetall-haltigen Katalysators und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe.

derlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe.

Als geeignete Edelmetall-Katalysatoren kommen vorzugsweise Palladium-haltige Katalysatoren wie Palladiumdiacetat oder Palladiumdichlorid, insbesondere deren Komplexe mit Triphenylphosphin oder Tri-(o-toluol)-phosphin gegebenenfalls in Gegenwart von Aktivatoren wie Tetraphenylphosphoniumchlorid oder -bromid und N,N-Dimethylglycin in Betracht.

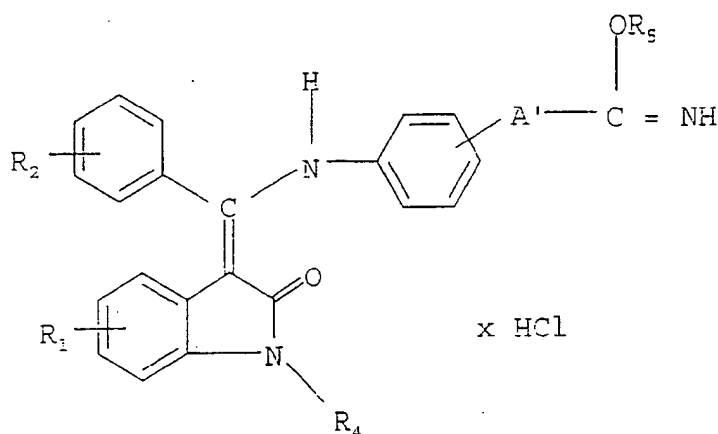
Die Heck-Reaktion wird zweckmäßigerweise unter Schutzgas, z. B. unter Stickstoff oder Argon, gegebenenfalls in einem Druckgefäß und zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidin-2-on bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumacetat bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umanidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Bindung oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylengruppe und Het eine der für Het eingangs erwähnten gegebenenfalls mono- oder disubstituierten (4,5-Dihydro-imidazol-2-yl)-Gruppen darstellen:

Umsetzung einer Iminoether-phenyl-Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind,

A' eine Bindung oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylengruppe und

R<sub>5</sub> eine Alkylgruppe, z. B. eine Methyl- oder Ethylgruppe, darstellen,

mit einem Ethylendiamin, das an einem der Stickstoff- oder Kohlenstoffatome oder an einem der Stickstoffatome und an einem der Kohlenstoffatome durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom einer Lactamgruppe.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Methanol oder Ethanol, vorzugsweise jedoch in einem Überschuss des eingesetzten Ethylendiamins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wässrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umanidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>3</sub> eine [Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl]phenylgruppe darstellt, so kann diese mittels Hydrazinolyse in eine entsprechende (2-Amino-imidazol-4(5)-yl)phenylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> einen Phthalimidorest enthält, so kann diese mittels Hydrazinolyse in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine Cyano-, Cyanoalkyl- oder Cyanoalkenylgruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion, vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung, in eine entsprechende Aminomethyl- oder Aminoalkylverbindung übergeführt werden, oder

- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Cyano-, Cyanoalkyl- oder Cyanoalkenylgruppe darstellt, so kann diese mittels Hydratisierung in eine entsprechende Aminocarbonyl-, Aminocarbonylalkyl- oder Aminocarbonylalkenyl-Verbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Alkenylengruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion, vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt werden, oder
- 5 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine Alkenylengruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion, vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine der für  $R_3$  eingangs erwähnte (Amino-imidazolyl)phenylgruppe darstellt, die durch eine Alkanoyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituiert ist, so kann diese mittels Hydro-
- 10 lyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende unsubstituierte Verbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine der für  $R_3$  unsubstituierten (Amino-imidazolyl)phenylgruppe darstellt, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen der für  $R_2$  eingangs erwähnten Reste darstellt, die eine Amino-, Alkylamino-, Alkenylamino- oder Benzylaminogruppe enthalten, so kann diese mittels Acylierung in eine ent-
- 15 sprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Nitrogruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion, vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung, in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels durch Acylierung in die entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder
- 20 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Alkenyl-, Alkyliden- oder Alkenylidengruppe darstellt, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  einen Phthalimidorest darstellt, der durch eine ( $C_{1-5}$ -Alkoxy)-carbonyl- $C_{1-5}$ -alkyl- oder Benzyloxycarbonyl- $C_{1-5}$ -alkylgruppe substituiert ist, so kann diese mittels Acidolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder
- 25 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylrest enthält, so kann diese mittels Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen acylierten Aminoalkylrest darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Aminoalkylverbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  oder/und  $R_2$  ein Halogenatom darstellen, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende dehalogenierte Verbindung übergeführt werden, oder
- 30 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  einen 2-Boc-, 2-Z- oder 2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl-Rest darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-Verbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  einen 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolinylrest darstellt, so kann diese
- 35 mittels Acylierung in eine entsprechende 2-Acyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinyl-Verbindung übergeführt werden, oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het eine der für Het eingangs erwähnten Gruppen darstellt, die an einem Ringstickstoffatom durch eine ( $C_{1-5}$ -Alkoxy)carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituiert ist, so kann diese mittels Acidolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende NH-Verbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrazinolyse erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan, besonders vorteilhaft jedoch in Hydrazinhydrat als Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel.

Die anschließende Reduktion einer Alkenyl-, Nitro-, Cyano-, Cyanoalkyl- oder Cyanoalkenylverbindung erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Hydratisierung erfolgt vorzugsweise mittels konzentrierter Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 25°C.

50 Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende Hydrogenolyse erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Acylierung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter

Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Acidolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende Dehalogenierung erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Eisessig oder einer Base wie Natriumbicarbonat oder Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetyl-glutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis VIII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Die Prüfung der neuen Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wurde beispielsweise in folgenden Tests durchgeführt:

#### Test 1

##### Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym, -Aktivität in vitro

High Five™ Insekten-Zellen (BT-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, p10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z. B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His<sub>6</sub>-tagged CDK-Untereinheit (z. B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle exprimiert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0,5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC<sub>50</sub>-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

#### Test 2

##### Inhibierung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: (1%)) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde <sup>14</sup>C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an <sup>14</sup>C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC<sub>50</sub>-Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem <sup>14</sup>C-Thymidin) wurden unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

#### Test 3

##### In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10<sup>6</sup> Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0,1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25-35 g; N=40-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibition im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgenden Tabellen 1 und 2 enthalten Ergebnisse der Tests 1 bzw. 2:

Tabelle 1 (Test 1)

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung von Cyclin D1/CDK4 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
14.1	0.15
18.2	1.4
14.2	0.0066
4.9	0.055
2.5	1.0

Tabelle 2 (Test 2)

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der Proliferation von SKUT-1B-Zellen: IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
3.12	0.40
3.18	0.22
8.3	1.3
4.11	0.53
2.5	0.34

Folgendes Ergebnis wurde im Test Nr. 3 (in vivo) erzielt:

Die Applikation [1  $\times$  täglich 100 mg/kg p.o. der Verbindung aus Beispiel Nr. 2.5; zwei Wochen lang] an männlichen Nacktmäusen (n = 9) ergab eine signifikante Reduktion der Tumorgroße um 65% (p < 0.05).

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen an Mensch und Tier, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z. B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z. B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z. B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z. B. Haar-, Intestinal-, Blut- und progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Erkrankungen gegebenenfalls auch in Kombination mit anderen "State-of-the-art" Verbindungen verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4  $\times$  täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchezucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, hierbei werden folgende Abkürzungen verwendet:

Boc = tert-Butyloxycarbonyl-

Bzl = Benzyl

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = Methylenchlorid

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DC = Dünnschichtchromatogramm

DMF = Dimethylformamid

DMSO = Dimethylsulfoxid

EtOAc = Ethylacetat

EtOH = Ethanol

HOBt = N-Hydroxy-1H-benzotriazol

Hünig's Base = N-Ethyl-N,N-diisopropyl-amin

MeOH = Methanol

MS = Massenspektrum

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat

THF = Tetrahydrofuran

5  $T_i$  = Innentemperatur

Z = Benzyloxycarbonyl

(Z); (E) = Konfiguration

## 10 Herstellung der Ausgangsverbindungen

### Beispiel A

#### 1-Acetyl-2-indolinon

15 Hergestellt durch 3-stündiges Erhitzen von 2-Indolinon mit 1 Äquivalent Acetanhydrid in einem Bad von 170°C unter Rückfluß.

Ausbeute: 96% der Theorie;

Schmelzpunkt: 129–130°C.

### 20 Beispiel B

#### 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon

25 Hergestellt durch 22-stündiges Erhitzen von 3 Äquivalenten 1-Acetyl-2-indolinon mit 6 Äquivalenten Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid in einem Bad von 160°C unter Rückfluß. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand mit Petrolether versetzt. Nach Sieden über Nacht filtriert man das ausgefallene Produkt ab und trocknet es bei 60°C.

Ausbeute: ca. 67% der Theorie, das Produkt enthält ca. 25 bis 34% 1-Acetyl-2-indolinon.

30 Schmelzpunkt 123–129°C (bei einem Anteil von 34% an 1-Acetyl-2-indolinon).

Aus dem obigen Gemisch wird durch Versetzen mit Ethylacetat, Ausschütteln mit verdünnter wäßriger Natriumkarbonat-Lösung, mit Wasser und durch Abfiltrieren ein ungelöster Anteil isoliert, der das reine Produkt darstellt.

Schmelzpunkt: 187–189°C;

$C_{19}H_{17}NO_3$

35 Berechnet:

C 74.25; H 5.57; N 4.56;

Gefunden:

C 73.95; H 5.57; N 4.53.

### 40 Beispiel C

#### 3-{1-Ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon

45 Man suspendiert das im Beispiel B erhaltene Gemisch bestehend aus 66% 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 34% 1-Acetyl-2-indolinon in Ethanol (8 ml/g), gibt 2 Äquivalente 4N Natronlauge hinzu und rührt bei Raumtemperatur 1.5 Stunden. Nach Zugabe von Wasser (25 ml/g) wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser und wenig Ether gewaschen und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 80% der Theorie (bezogen auf den eingesetzten Anteil an 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon);

50 Schmelzpunkt 168–169°C;

$C_{17}H_{15}NO_2$

Berechnet:

C 76.96; H 5.70; N 5.28;

Gefunden:

55 C 76.69; H 5.62; N 5.23.

### Beispiel D

#### 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon

60 Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-2-indolinon in konzentrierter Schwefelsäure (5.7 ml/g) bei –10°C mit 1.1 Äquivalenten Ammoniumnitrat, das man portionsweise unter Rühren zugibt. Nach Ende der Zugabe rührt man noch 15 Minuten, gießt dann auf Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und löst ihn in Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird mit Petrolether verrührt.

65 Ausbeute: 93% der Theorie;

Schmelzpunkt: 154–156°C;

$C_{10}H_8N_2O_4$



Berechnet:  
 C 54,55; H 3,66; N 12,72;  
 Gefunden:  
 C 54,36; H 3,67; N 13,00.

5

## Beispiel E

## 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch 2,5-stündiges Erhitzen von 3 Äquivalenten 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon mit Orthobenzoesäure-triethylester und 8 Äquivalenten Acetanhydrid in einem Bad von 100°C unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, fügt Petrolether zu und rührt 1 Stunde. Die Festsubstanz wird filtriert, mit Petrolether und Ether gewaschen und bei 60°C getrocknet.

10

Ausbeute: 77% der Theorie;

Schmelzpunkt: 235–238°C;

15

$C_{19}H_{16}N_2O_5$

Berechnet:

C 64,77; H 4,58; N 7,95;

Gefunden:

C 64,60; H 4,59; N 7,99.

20

## Beispiel F

## 3-{1-Ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

25

Zu einer gerührten Mischung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon in Methylenchlorid (11 ml/g) und LiOH (8,5 ml/g) gibt unter Eiskühlung tropfenweise 1,5 Äquivalente 1N Natronlauge, so daß die Innentemperatur 14 bis 17°C nicht übersteigt. Anschließend rührt man noch 0,5 Stunden bei Raumtemperatur und entfernt das Methylenchlorid durch Eindampfen im Vakuum bei einer Badtemperatur von 30°C. Man fügt Wasser zu (11 ml/g) und rührt gut durch. Der Niederschlag wird filtriert, mit Wasser, Isopropanol und zuletzt mit Ether gewaschen und bei 100°C getrocknet.

30

Ausbeute: 86% der Theorie;

Schmelzpunkt: 239–240°C;

$C_{17}H_{14}N_2O_4$

Berechnet:

C 65,80; H 4,55; N 9,03;

Gefunden:

C 65,45; H 4,43; N 8,81;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 310$ ;

35

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 310$ .

40

## Herstellung der Endverbindungen

45

## Beispiel 1

## 3-{(Z)-1-[(Indol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon

Man erhitzt 0,307 g (1 mMol) 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 0,400 mg (3 mMol) 5-Amino-indol in 10 ml Toluol 1 Stunde unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen EtOAc und Wasser. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum ein zähes Öl, das man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluens EtOAc/Petrolether (1 : 1) reinigt.

50

Ausbeute: 0,11 g (31% der Theorie);

Schmelzpunkt 263–265°C;

$C_{23}H_{17}N_3O$

Berechnet:

C 78,61; H 4,88; N 11,96;

Gefunden:

C 78,28; H 4,91; N 11,76;

60

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 351$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 351$ .

65

Analog Beispiel 1 wurde folgende Verbindung erhalten:

1.1 3-{(Z)-1-[(1-Methyl-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times 2 \text{ H}_2\text{O}$ 

Hergestellt durch Erhitzen von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 2 Äquivalenten 5-Amino-1-methylbenzimidazol vom Schmelzpunkt 158–160°C in DMF während 1,5 Stunden bei 120°C, anschließende

Ausfällung mit Wasser und Digerieren in MeOH.

Ausbeute: 60% der Theorie;

Schmelzpunkt: 307–308°C;

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O} \times 2 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet:

C 68,64; H 5,51; N 13,92;

Gefunden:

C 68,65; H 5,51; N 13,85;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 366$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 366$ .

## Beispiel 2

## 3-{(Z)-1-[(2-Indazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon

Man erhitzt 0,307 g (1 mMol) 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 0,400 mg (3 mMol) 5-Amino-indazol in 5 ml DMF 2 Stunden bei 120°C. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit EtOAc. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand wird in MeOH gelöst. Man setzt unter Eiskühlung 2 ml 1N Natronlauge zu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum bis fast zur Trockne ein, setzt Wasser zu, filtriert die Festsubstanz ab, wäscht sie mit Wasser, und digeriert sie mit MeOH. Man reinigt sie durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluens EtOAc.

Ausbeute: 0,15 g (42% der Theorie);

Schmelzpunkt: 287–289°C;

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$

Berechnet:

C 74,98; H 4,58; N 15,90;

Gefunden:

C 74,58; H 4,75; N 15,55;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 352$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 352$ .

Analog Beispiel 2 wurden folgende Verbindungen erhalten:

2.1 3-{(Z)-1-[(2-Indazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ 

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 3 Äquivalenten 6-Amino-indazol in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 42% der Theorie;

Schmelzpunkt: 307–308°C;

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet:

C 72,21; H 4,82; N 15,31;

Gefunden:

C 72,29; H 4,47; N 15,62;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 352$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 352$ .

2.2 3-{(Z)-1-[(2-Oxo-indolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$ 

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 3 Äquivalenten 5-Amino-2-indolinon vom Schmelzpunkt 194–195°C in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 54% der Theorie;

Schmelzpunkt: 288–290°C;

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet:

C 74,45; H 4,73; N 11,33;

Gefunden:

C 74,46; H 4,67; N 11,30;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 367$ ;

Gefunden:  
Molpeak  $M^+ = 367$ .

### 2.3 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times 0.5 H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 3 Äquivalenten von 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin [hergestellt durch Hydrierung von 6-Amino-chinolin] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 54% der Theorie;

Schmelzpunkt: 229–230°C;

$C_{24}H_{21}N_3O \times 0.5 H_2O$

Berechnet:

C 76.57; H 5.89; N 11.16;

Gefunden:

C 76.73; H 5.69; N 10.96;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 367$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 367$ .

### 2.4 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 1.5 Äquivalenten 4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 68% der Theorie;

Schmelzpunkt: 280–285°C;

$C_{24}H_{18}N_4O$

Berechnet:

C 76.17; H 4.79; N 14.80;

Gefunden:

C 75.83; H 4.83; N 14.62;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 378$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 378$ .

### 2.5 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon $\times H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon und 1.5 Äquivalenten 4-(1H-Imidazol-4-yl)-anilin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 59% der Theorie;

Schmelzpunkt: 308–311°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3 \times H_2O$

Berechnet:

C 65.30; H 4.34; N 15.86;

Gefunden:

C 65.40; H 4.29; N 15.77;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 423$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 423$ .

### Beispiel 3

### 3-[(Z)-1-[(Benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times 0.5 H_2O$

Man erhitzt 0.307 g (1 mMol) 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 0.400 mg (3 mMol) 5-Amino-benzimidazol vom Schmelzpunkt 169–170°C in 5 ml DMF 1.5 Stunden bei 120°C. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit EtOAc. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Zum öligen Eindampfrückstand gibt man 20 ml MeOH und 2 ml 1N Natronlauge und rührt 1.5 Stunden bei Raumtemperatur, wobei Lösung eintritt. Man dampft im Vakuum ein und schüttelt den Eindampfrückstand mit Wasser/Methylenchlorid. Den ungelösten Teil filtriert man ab, wäscht ihn mit Wasser, digeriert ihn mit EtOAc und trocknet ihn bei 80°C.

Ausbeute: 0.19 g (54% der Theorie);

Schmelzpunkt: 287–289°C;

$C_{22}H_{16}N_4O \times 0.5 H_2O$

Berechnet:

C 73.10; H 4.74; N 15.50;

Gefunden:

C 73.43; H 4.63; N 15.02;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 352$ ;

5 Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 352$ .

Analog Beispiel 3 wurden folgende Verbindungen erhalten:

3.1 3-[(Z)-1-[(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon

10

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 3 Äquivalenten rohem 5-Amino-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 63% der Theorie;

Schmelzpunkt:  $>340^\circ\text{C}$ ;

15

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$

Berechnet:

C 72.24; H 4.74; N 14.65;

Gefunden:

C 71.90; H 4.76; N 14.44;

20

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 382$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 382$ .

25

3.2 3-[(Z)-1-[(1-Methyl-benzimidazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 2 Äquivalenten 6-Amino-1-methyl-benzimidazol vom Schmelzpunkt  $163-165^\circ\text{C}$  in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 54% der Theorie;

30

Schmelzpunkt:  $298-300^\circ\text{C}$ ;

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$

Berechnet:

C 75.39; H 4.95; N 15.29;

Gefunden:

35

C 75.16; H 5.00; N 15.18;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 366$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 366$ .

40

3.3 3-[(Z)-1-[(1-Methyl-benzimidazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.4 \text{ H}_2\text{O}$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 1.1 Äquivalenten 6-Amino-1-methyl-benzimidazol vom Schmelzpunkt  $163-165^\circ\text{C}$  in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

45

Ausbeute: 83% der Theorie;

Schmelzpunkt:  $321^\circ\text{C}$ ;

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3 \times 0.4 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet:

50

C 65.98; H 4.28; N 16.73;

Gefunden:

C 66.29; H 4.36; N 16.40;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 411$ ;

55

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 411$ .

3.4 3-[(Z)-1-[(Chinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon

60

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 3 Äquivalenten 6-Amino-chinolin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 50% der Theorie;

Schmelzpunkt:  $271-272^\circ\text{C}$ ;

$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$

65

Berechnet:

C 79.32; H 4.72; N 11.56;

Gefunden:

C 78.98; H 4.66; N 11.68;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 363$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 363$ .

5

3,5 3-[(Z)-1-[(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0,2 H_2O$ 

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon, 2,5 Äquivalenten 6-Amino-carbostyryl  $\times HCl$  vom Schmelzpunkt  $>300^\circ C$  und 5 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

10

Ausbeute: 98% der Theorie;

Schmelzpunkt: 324-325 $^\circ C$ ; $C_{24}H_{16}N_4O_2 \times 0,2 H_2O$ 

Berechnet:

C 74,86; H 5,08; N 10,91;

15

Gefunden:

C 74,79; H 5,04; N 10,93;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 381$ ;

Gefunden:

20

Molpeak  $M^+ = 381$ .

3,6 3-[(Z)-1-[(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 1,3 Äquivalenten 6-Amino-carbostyryl  $\times HCl$  vom Schmelzpunkt  $>300^\circ C$  und 2,5 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

25

Ausbeute: 85% der Theorie;

Schmelzpunkt: 310-313 $^\circ C$ ; $C_{24}H_{15}N_4O_4$ 

Berechnet:

C 67,60; H 4,25; N 13,14;

30

Gefunden:

C 67,20; H 4,35; N 12,98;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 426$ ;

35

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 426$ .3,7 3-[(Z)-1-[(2-Oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-7-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0,5 H_2O$ 

40

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 2,3 Äquivalenten 7-Amino-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin vom Schmelzpunkt  $>300^\circ C$  in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 59% der Theorie;

Schmelzpunkt: 328-331 $^\circ C$ ;

45

 $C_{25}H_{16}N_4O_2 \times 0,5 H_2O$ 

Berechnet:

C 70,93; H 4,40; N 14,39;

Gefunden:

C 70,91; H 4,48; N 14,35;

50

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 380$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 380$ .

55

3,8 3-[(Z)-1-[(Isochinolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0,2 H_2O$ 

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon und 3 Äquivalenten 5-Amino-isochinolin in Toluol und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 30% der Theorie;

60

Schmelzpunkt: 249-250 $^\circ C$ ; $C_{24}H_{17}N_3O \times 0,2 H_2O$ 

Berechnet:

C 78,53; H 4,78; N 11,45;

Gefunden:

65

C 78,75; H 4,74; N 11,06;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 363$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 363$ .

3.9 3-[(Z)-1-[2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-5-yl]amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0.2 H_2O$

5

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 2 Äquivalenten öligem 5-Amino-2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin [hergestellt aus 5-Amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-acetat vom Schmelzpunkt 143–145°C] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 39% der Theorie;

10 Schmelzpunkt 229–230°C;

$C_{29}H_{29}N_3O_3 \times 0.2 H_2O$

Berechnet:

C 73.85; H 6.28; N 8.91;

Gefunden:

15 C 73.79; H 6.38; N 8.64;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 467$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 467$ .

20

3.10 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 3 H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 2 Äquivalenten öligem 4-(1H-Imidazol-2-yl)-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung vom Schmelzpunkt 310°C] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

25

Ausbeute: 29% der Theorie;

Schmelzpunkt 320°C;

$C_{24}H_{18}N_4O \times 3 H_2O$

Berechnet:

30 C 66.65; H 5.59; N 12.95;

Gefunden:

C 66.39; H 5.24; N 12.72;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 378$ ;

35

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 378$ .

3.11 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0.3 H_2O$

40

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 3.2 Äquivalenten 4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-anilin vom Schmelzpunkt 166–168°C in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 86% der Theorie;

Schmelzpunkt: 284–286°C;

45

$C_{25}H_{20}N_4O \times 0.3 H_2O$

Berechnet:

C 75.46; H 5.22; N 14.08;

Gefunden:

C 75.45; H 5.13; N 13.98;

50

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 392$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 392$ .

55

3.12 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 1.5 Äquivalenten 4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-anilin vom Schmelzpunkt 166–168°C in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

60

Ausbeute: 85% der Theorie;

Schmelzpunkt: 333–334°C;

$C_{25}H_{19}N_3O_3 \times H_2O$

Berechnet:

C 65.93; H 4.65; N 15.38;

65

Gefunden:

C 66.35; H 4.66; N 15.25;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 437$ ;

Gefunden:  
Molpeak  $M^+ = 437$ .

### 3.13 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon $\times H_2O$

5

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 1,5 Äquivalenten öligem 4-(1H-Imidazol-2-yl)-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung vom Schmelzpunkt  $310^\circ C$ ] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 87% der Theorie;

Schmelzpunkt:  $195-198^\circ C$ ;

10

$C_{24}H_{17}N_3O_3 \times H_2O$

Berechnet:

C 65,29; H 4,34; N 15,87;

Gefunden:

C 65,15; H 4,53; N 15,46;

15

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 423$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 423$ .

20

### 3.14 3-[(Z)-1-[3-(1H-Imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 2 Äquivalenten rohem 3-(1H-Imidazol-2-yl)-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung vom Schmelzpunkt  $198^\circ C$ ] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

25

Ausbeute: 40% der Theorie;

Schmelzpunkt:  $288^\circ C$ ;

$C_{24}H_{18}N_4O \times H_2O$

Berechnet:

C 72,71; H 5,08; N 14,13;

30

Gefunden:

C 72,64; H 5,00; N 13,82;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 378$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 378$ .

35

### 3.15 3-[(Z)-1-[3-(1H-Imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon $\times 0,5 H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 2 Äquivalenten rohem 3-(1H-Imidazol-2-yl)-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung vom Schmelzpunkt  $198^\circ C$ ] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

40

Ausbeute: 50% der Theorie;

Schmelzpunkt:  $327-329^\circ C$ ;

$C_{24}H_{17}N_3O_3 \times 0,5 H_2O$

45

Berechnet:

C 66,65; H 4,19; N 16,20;

Gefunden:

C 67,01; H 4,26; N 16,20;

Berechnet:

50

Molpeak  $M^+ = 423$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 423$ .

### 3.16 3-[(Z)-1-[3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times 0,3 H_2O$

55

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 2 Äquivalenten rohem 3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 88% der Theorie;

60

Schmelzpunkt  $299-300^\circ C$ ;

$C_{25}H_{20}N_4O \times 0,3 H_2O$

Berechnet:

C 75,46; H 5,22; N 14,08;

Gefunden:

C 75,61; H 5,24; N 14,15;

65

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 392$ ;

Gefunden:  
Molpeak  $M^+ = 392$ .

3.17 3-[(Z)-1-[3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.3 H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 2 Äquivalenten rohem 3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung] in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 81% der Theorie;

Schmelzpunkt 287–289°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_4 \times 0.3 H_2O$

Berechnet:

C 67.80; H 4.44; N 15.82;

Gefunden:

C 67.80; H 4.46; N 15.56;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 437$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 437$ .

3.18 3-[(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 2 Äquivalenten 4-(1-Pyrrolidin-yl-methyl)-anilin vom Schmelzpunkt 45–50°C in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 54% der Theorie;

Schmelzpunkt: 227°C;

$C_{26}H_{24}N_4O_3$

Berechnet:

C 70.89; H 5.49; N 12.72;

Gefunden:

C 70.64; H 5.61; N 12.67;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 440$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 440$ .

3.19 Gemisch aus 3-[(Z)-1-[(2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 3-[(Z)-1-[(2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.3 H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon, 1.5 Äquivalenten eines Gemisches von 6- und 7-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin  $\times 2 HCl$  vom Schmelzpunkt 145–150°C und 3 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 32% der Theorie;

Schmelzpunkt 234–236°C;

$C_{26}H_{24}N_4O_3 \times 0.3 H_2O$

Berechnet:

C 70.02; H 5.56; N 12.57;

Gefunden:

C 69.84; H 5.30; N 12.73;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 440$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 440$ .

3.20 Gemisch von 3-[(Z)-1-[(2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 3-[(Z)-1-[(2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0.4 H_2O$

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon, 1.5 Äquivalenten eines Gemisches von 6- und 7-Amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin  $\times 2 HCl$  vom Schmelzpunkt 145–150°C und 3 Äquivalenten N-Ethyl-diisopropylamin in DMF und anschließende Behandlung mit 1N Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 48% der Theorie;

Schmelzpunkt: 222–223°C;

$C_{26}H_{25}N_4O \times 0.4 H_2O$

Berechnet:

C 77.55; H 6.46; N 10.43;

Gefunden:

C 77.70; H 6.32; N 10.29;



Berechnet:  
 Molpeak  $M^+ = 395$ ;  
 Gefunden:  
 Molpeak  $M^+ = 395$

5

## Beispiel 4

3-[(Z)-1-[2-Ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]-amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times 0.5 H_2O$

Man erhitzt 0.80 g (3 mMol) 3-[1-Ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 0.87 g (3,5 mMol) 5-Amino-N-ethoxycarbonylmethyl-phthalimid vom Schmelzpunkt 172–173°C in 10 ml DMF je zwei Stunden bei 120°C, bei 140°C und bei 150°C. Man gießt auf Eiswasser und extrahiert mit EtOAc. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum tiefeingedampft. Der halbfeste Eindampfrückstand wird in 15 ml EtOH leicht erwärmt, wobei Kristallisation erfolgt. Das Kristallisat wird filtriert und bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 0.39 g (28% der Theorie);

15

Schmelzpunkt: 263–266°C;

$C_{27}H_{21}N_3O_5 \times 0.5 H_2O$

Berechnet:

C 68.06; H 4.65; N 8.82;

Gefunden:

20

C 68.14; H 4.62; N 9.13;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 467$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 467$ .

25

Analog Beispiel 4 wurden folgende Verbindungen erhalten:

4.1 3-[(Z)-1-[2-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl]amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus 3-[1-Ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 1,2 Äquivalenten 5-Amino-N-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-phthalimid vom Schmelzpunkt 78–80°C in DMF durch 8-stündiges Erhitzen auf 140°C und Kristallisation aus EtOH.

30

Ausbeute: 26% der Theorie;

Schmelzpunkt: 195–197°C;

$C_{29}H_{25}N_3O_4$

Berechnet:

35

C 70.29; H 5.08; N 8.48;

Gefunden:

C 69.98; H 5.09; N 8.70;

Berechnet:

40

Molpeak  $M^+ = 495$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 495$ .

45

4.2 3-[(Z)-1-[4-(2-Amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 1.5 H_2O$

Hergestellt aus 3-[1-Ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 1,3 Äquivalenten 4-(2-Amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilin, [freigesetzt aus 4-(2-Amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilin  $\times H_2SO_4 \times 0.7 H_2O$  vom Schmelzpunkt 312–315°C] in DMF durch 2-stündiges Erhitzen auf 100°C und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit dem Eluens Methylenchlorid/McOH/konz. Ammoniak (10 : 2 : 0.01).

50

Ausbeute: 8.5% der Theorie;

Schmelzpunkt: 250°C;

$C_{28}H_{29}N_5O_3 \times 1.5 H_2O$

Berechnet:

55

C 62.62; H 4.83; N 17.53;

Gefunden:

C 63.05; H 4.70; N 17.17;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 452$ ;

60

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 452$ .

4.3 3-[(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl]-amino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times 0.2 H_2O$

65

Hergestellt aus 3-[1-Ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon und 1,05 Äquivalenten eines öligen Gemisches von 2-Acetyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-Acetyl-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in DMF durch 7-stündiges Erhitzen auf 120°C, Eingießen in Wasser, Extraktion mit EtOAc und Kristallisation aus EtOH.

Ausbeute: 24% der Theorie;

Schmelzpunkt: 252–253°C;

$DC\text{-}R_f = 0.29$  [Kieselgel: Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (9 : 1 : 0.1)];

$C_{26}H_{23}N_3O_2 \times 0.2 H_2O$

5 Berechnet:

C 75.59; H 5.71; N 10.17;

Gefunden:

C 75.79; H 5.58; N 10.18;

Berechnet:

10 Molpeak  $M^+ = 409$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 409$ .

15 4.4 Gemisch aus 3-{(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon (ca. 40%) und 3-{(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl]amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon (ca. 60%)

20 Hergestellt aus 3-{1-Ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon und 1.15 Äquivalenten eines öligen Gemisches von 2-Acetyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin und 2-Acetyl-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in DMF durch 2,5-stündiges Erhitzen auf 100°C, Eingießen in Wasser, Extraktion mit EtOAc und Verrühren des Eindampfrück-

standes mit EtOH.

Ausbeute: 80% der Theorie;

Schmelzpunkt: 271–274°C;

$DC\text{-}R_f = 0.34$  und  $0.29$  [Kieselgel: Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (9 : 1 : 0.1)];

25  $C_{26}H_{22}N_4O_4$

Berechnet:

C 68.69; H 4.88; N 12.32;

Gefunden:

C 68.38; H 5.07; N 12.21.

30 4.5 3-{(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-thiazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times$  0.8 Thioharnstoff  
(a) 2-Amino-4-(4-amino-phenyl)-thiazol

35 Hergestellt durch 2-stündige Hydrierung von 2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-thiazol (Schmelzpunkt: 287–291°C; hergestellt aus o-Brom-4-nitro-acetophenon und Thioharnstoff) in DMF an Palladium/Kohle (10%) bei 20°C.

Ausbeute (roh): 100% der Theorie;

Schmelzpunkt: 120°C.

40 (b) 3-{(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-thiazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times$  0.8 Thioharnstoff

Hergestellt aus 3-{1-Ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon und 2 Äquivalenten des unter (a) erhaltenen Anilin-Derivates in DMF durch 1-stündiges Erhitzen auf 110°C, Eingießen in Wasser und Waschen des Niederschlages mit MeOH und Ether.

45 Ausbeute: 87% der Theorie;

Schmelzpunkt: 270°C;

$C_{27}H_{21}N_5O_3S \times 0.8 H_2N\text{-CS}\text{-NH}_2$

Berechnet:

C 57.68; H 3.94; N 17.91;

50 Gefunden:

C 57.24; H 3.72; N 17.82;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 455$ ;

Gefunden:

55 Molpeak  $M^+ = 455$ .

4.6 3-{(Z)-1-[4-(1-Imidazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

60 Hergestellt aus 3-{1-Ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon und 1.5 Äquivalenten 4-(1-Imidazol-1-yl)methyl-anilin (Schmelzpunkt 128–130°C) in DMF (120°C, 1 Stunde), Eingießen in Wasser und Waschen des Niederschlages mit MeOH und Ether.

Ausbeute: 90% der Theorie;

Schmelzpunkt: 355°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_3$

65 Berechnet:

C 68.64; H 4.38; N 16.01;

Gefunden:

C 68.35; H 4.51; N 15.92;

Berechnet:

Molpeak  $M^* = 437$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^* = 437$ .

5

4.7 Gemisch von 3-{(Z)-1-[4-((2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5$   $H_2O$  ( $\sim 80\%$ ) und 3-{(Z)-1-[3-((2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5$   $H_2O$  ( $\sim 20\%$ )

(a) Gemisch aus N-(4-Nitro-benzyl)-2-pyrrolidinon ( $\sim 80\%$ ) und (b) N-(3-Nitro-benzyl)-2-pyrrolidinon ( $\sim 20\%$ )

10

Hergestellt analog Beispiel D durch Reaktion von N-Benzyl-2-pyrrolidinon mit Ammoniumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure und abschließende Kristallisation aus Petrolether/Ether.

Ausbeute: 68% der Theorie;

Schmelzpunkt: 55–75°C.

15

(b) Gemisch aus 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl-anilin ( $\sim 80\%$ ) und 3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl-anilin ( $\sim 20\%$ )

Hergestellt durch Hydrierung des unter (a) erhaltenen Gemisches der Nitro-Verbindungen an Rhodium/Kohle (5%) in EtOH-Methylenchlorid (1 : 1) (20°C, 3,5 bar, 3 Stunden).

20

Ausbeute: 71% der Theorie;

Schmelzpunkt: 110–115°C.

(c) Gemisch von 3-{(Z)-1-[4-((2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5$   $H_2O$  ( $\sim 80\%$ ) und (Z)-1-[3-((2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5$   $H_2O$  ( $\sim 20\%$ )

25

Hergestellt aus 3-{(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 1,5 Äquivalenten des unter (b) erhaltenen Gemisches der Anilin-Verbindungen in DMF (110°C, 2 Stunden). Zugabe von Wasser und Waschen des Niederschlages mit Isopropanol und Ether.

30

Ausbeute: 85% der Theorie;

Schmelzpunkt: 300–303°C;

$C_{26}H_{27}N_4O_4 \times 0,5 H_2O$

Berechnet:

C 67,37; H 5,00; N 12,09;

35

Gefunden:

C 67,23; H 5,06; N 12,49;

Berechnet:

Molpeak  $M^* = 454$ ;

Gefunden:

40

Molpeak  $M^* = 454$ .

4.8 3-{(Z)-1-[(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 3-{(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 1,1 Äquivalenten eines öligen Gemisches von 2-Boc-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin [hergestellt aus 6-Amino-isochinolin vom Schmelzpunkt 218–220°C durch katalytische Hydrierung zum 6-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Schmelzpunkt: 69–71°C) und anschließende Umsetzung mit 0,9 Äquivalenten Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester (= (Boc)<sub>2</sub>O)] in DMF durch 3,5-stündiges Erhitzen auf 100°C, Eingießen in Wasser, Abfiltrieren und Waschen des Niederschlages mit Wasser und EtOH.

45

Ausbeute: 82% der Theorie;

Schmelzpunkt: 258–259°C;

$C_{29}H_{28}N_4O_5$

Berechnet:

C 67,96; H 5,51; N 10,93;

Gefunden:

C 68,07; H 5,46; N 10,96;

55

Berechnet:

Molpeak  $M^* = 512$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^* = 512$ .

60

4.9 3-{(Z)-1-[4-(2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5 H_2O$

Hergestellt aus 3-{(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 2 Äquivalenten 4-(2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl)-anilin [Öl; hergestellt aus 2-[4-Nitro-phenyl]ethylbromid vom Schmelzpunkt 68–70°C durch Umsetzung mit pyrrolidin und anschließende katalytische Hydrierung des öligen 1-[2-(4-Nitrophenyl)ethyl]pyrrolidins] in DMF (2 Stunden, 100°C) Eingießen in Wasser, Abfiltrieren des Niederschlages und Waschen mit Wasser, EtOH und Ether.

65

Ausbeute: 80% der Theorie;

Schmelzpunkt: 227-230°C;

$C_{27}H_{26}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$

Berechnet:

C 69.96; H 5.87; N 12.09;

5 Gefunden:

C 70.18; H 5.90; N 12.55;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 454$ ;

Gefunden:

10 Molpeak  $M^+ = 454$ .

4,10,3-{(Z)-1-[2-Methyl-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-ylamino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

15 Hergestellt aus 3-(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 1.5 Äquivalenten von 2-Methyl-7-amino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin vom Schmelzpunkt 169-171°C in DMF durch 1-stündiges Erhitzen auf 120°C, Eingießen in Wasser, Abfiltrieren und Waschen des Niederschlags mit MeOH und Ether.

Ausbeute: 76% der Theorie;

Schmelzpunkt: 306-310°C;

20  $C_{27}H_{22}N_4O_5$

Berechnet:

C 67.21; H 4.60; N 11.61;

Gefunden:

C 66.83; H 4.62; N 11.51;

25 Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 482$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 482$ .

30 4,11,3-{(Z)-1-[4-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-2-indolinon und 1.3 Äquivalenten rohem 4-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)methyl-anilin (Öl; frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung] in DMF (120°C; 1.5 Stunden) Eingießen in Wasser, Abfiltrieren und Waschen des Niederschlags mit MeOH und Ether.

35 Ausbeute: 79% der Theorie;

Schmelzpunkt: 260-265°C;

$C_{26}H_{20}N_4O_5$

Berechnet:

C 66.66; H 4.30; N 14.96;

40 Gefunden:

C 66.27; H 4.37; N 11.80;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 468$ ;

Gefunden:

45 Molpeak  $M^+ = 468$ .

4,12,3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$

50 Hergestellt aus 3-(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3 Äquivalenten rohem (E/Z)-4-Aminobenzyliden-(1-methyl-hydantoin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung (Schmelzpunkt: 210-220°C; E/Z-Gemisch) durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel in EtOH/ $Cl_2C_2$  (1:1)] in DMF (120°C; 1.5 Stunden), Eingießen in Wasser, Filtrieren und Waschen des Niederschlags mit MeOH und Ether.

Ausbeute: 53% der Theorie;

55 Schmelzpunkt: 390°C;

$DC^+R_f = 0.58$  und  $0.52$  (Kieselgel; EtOAc)

$C_{26}H_{19}N_5O_5 \times H_2O$

Berechnet:

C 62.52; H 4.24; N 14.02;

60 Gefunden:

C 62.22; H 4.25; N 13.66;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 481$ ;

Gefunden:

65 Molpeak  $M^+ = 481$ .

## 4.1.3 3-[(Z)-1-[4-(1,2,4-Triazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 3-(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 3 Äquivalenten rohem 4-[(1,2,4-Triazol-1-yl)methyl]-anilin [frisch hergestellt aus der entsprechenden Nitro-Verbindung (Schmelzpunkt: 100–103°C) durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel in EtOH] in DMF (120°C, 2 Stunden), Eingießen in Wasser, Filtrieren und Waschen des Niederschlags mit Isopropanol und Ether.

Ausbeute: 84% der Theorie;

Schmelzpunkt: 289–294°C;

$C_{24}H_{18}N_4O_3$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 438$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 438$ .

## Beispiel 5

3-[(Z)-1-[3-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon  $\times 0,5 H_2O$ 

Man erhitzt 1,02 g von 60%igem 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-2-indolinon (2,2 mMol), 0,70 g (3,0 mMol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-anilin  $\times 2 HCl$  (Schmelzpunkt 296°C) und 0,91 ml (6,5 mMol) Triethylamin in 8 ml DMF 2 Stunden bei 100°C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 1,0 ml (10 mMol) Piperidin und rührt über Nacht. Man gießt auf Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluens Methylenchlorid/MeOH (20 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 0,67 g (89% der Theorie);

Schmelzpunkt: 215–218°C (aus Ether);

$C_{24}H_{18}N_4O \times 0,5 H_2O$

Berechnet:

C 74,40; H 4,94; N 14,46;

Gefunden:

C 74,18; H 5,35; N 14,02;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 378$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 378$ .

Analog Beispiel 5 wurden folgende Verbindungen erhalten:

5.1 3-[(Z)-1-[2-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,3 H_2O$ 

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 1,5 Äquivalenten 2-(1H-Imidazol-4-yl)-anilin (Öl) in DMF (2 Stunden bei 100°C), anschließende Behandlung mit Piperidin und säulenchromatographische Reinigung an  $Al_2O_3$  (Aktivitätsstufe II-II) mit dem Eluens Methylenchlorid/EtOH (20 : 1).

Ausbeute: 24,6% der Theorie;

Schmelzpunkt: 240–245°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3 \times 0,3 H_2O$

Berechnet:

C 67,21; H 4,14; N 16,33;

Gefunden:

C 67,26; H 4,33; N 15,92;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 423$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 423$ .

5.2 3-[(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,7 H_2O \times 0,7 EtOH$ 

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon und 1,0 Äquivalent rohem 4-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)-anilin [frisch hergestellt aus 2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol] in DMF (2 Stunden bei 100°C), anschließende Behandlung mit Piperidin und säulenchromatographische Reinigung an  $Al_2O_3$  (Aktivitätsstufe II-II).

Ausbeute: 29,3% der Theorie;

Schmelzpunkt: 220–225°C;

$C_{24}H_{18}N_6O_3 \times 0,7 H_2O \times 0,7 EtOH$

Berechnet:

C 63,12; H 4,92; N 17,39;

Gefunden:

C 63,19; H 4,96; N 17,03;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 438$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^* = 438$ .

- 5.3 Gemisch von 3-[(Z)-1-[4-[(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (75%) und 3-[(Z)-1-[3-[(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (25%)

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 1,5 Äquivalenten eines rohen Gemisches von 4-[(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]anilin und 3-[(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]anilin [hergestellt aus 2-Benzyl-imidazolin x hydrochlorid durch Umsetzung mit Ammoniumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure, Acylierung des erhaltenen (70 : 30)-Gemisches von 2-(4-Nitrobenzyl)- und 2-(3-Nitro-benzyl)-imidazolin mit Pyrokohlensäure-di-tert-butylester und anschließende katalytische Hydrierung] in DMF (120°C, 1 Stunde), Behandlung mit Piperidin und abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Toluol/EtOAc/EtOH (4 : 2 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 56% der Theorie;

Schmelzpunkt 200°C;

15  $C_{30}H_{29}N_5O_5$

Berechnet:

C 66.02; H 5.54; N 13.27;

Gefunden:

C 66.44; H 5.38; N 12.91;

20 Berechnet:

Molpeak  $M^* = 539$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^* = 539$ .

#### Beispiel 6

- 25 3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,3 H_2O$  (I) und 3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$  (II)

(a) 4-Amino-benzyliden-hydantoin (A) und 4-Amino-benzyl-hydantoin (B)

- 30 Rohes 4-Nitro-benzyliden-hydantoin vom Schmelzpunkt 310°C (hergestellt durch 8-stündiges Erhitzen von 4-Nitro-benzaldehyd mit Hydantoin in Eisessig in Gegenwart von Natriumacetat auf 155°C unter Rückfluß) wird in DMF an Palladium/Kohle (10%) bei 20°C und 3,5 bar hydriert. Man erhält nach Eindampfen im Vakuum und Digerieren mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (7 : 1) ein Produkt vom Schmelzpunkt 185–190°C, das laut DC (Kieselgel:  $CH_2Cl_2/MeOH$  (5 : 1)) und MS aus (A) ( $R_f = 0,60$ ;  $M^* = 203$ ), viel (B) ( $R_f = 0,52$ ;  $M^* = 205$ ) und einer unbekannten dritten Substanz (C) ( $R_f = 0,39$ ) besteht.

(b) (I) und (II)

- 40 Man erhitzt 0,70 g (2 mMol) 1-Acetyl-3-[(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 0,61 g (~ 3 mMol) des unter (a) erhaltenen Produktes vom Schmelzpunkt 185–190°C in 6 ml DMF 1 Stunde bei 120°C. Nach Abkühlen auf 20°C versetzt man mit 1 ml Piperidin und rührt 1 Stunde. Man gibt Wasser und festes Natriumchlorid zu, filtriert vom ausgefallenen Niederschlag ab und reinigt diesen durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluens  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 : 1).

- 45 Zuerst wird (I) eluiert ( $R_f = 0,68$ ):

3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,3 H_2O$  (I)

Ausbeute: 0,105 g (11,2% der Theorie);

- 50 Schmelzpunkt: 310–315°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_5 \times 0,3 H_2O$

Berechnet:

C 63,23; H 4,16; N 14,75;

Gefunden:

- 55 C 63,18; H 4,26; N 14,72;

Berechnet:

Molpeak  $M^* = 469$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^* = 469$ .

- 60 Danach wird (II) eluiert ( $R_f = 0,55$ ):

3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$  (II)

Ausbeute: 0,045 g (4,8% der Theorie);

- 65 Schmelzpunkt: 280–285°C;

$C_{25}H_{17}N_5O_5 \times H_2O$

Berechnet:

C 61,85; H 3,94; N 14,43;

Gefunden:

C 61,56; H 4,16; N 14,32;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 467$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 467$ .

5

### Beispiel 7

3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

10

(a) 4-Amino-benzyliden-hydantoin (A)

Zu 3 g (12,9 mMol) rohem 4-Nitro-benzyliden-hydantoin vom Schmelzpunkt 300°C (hergestellt wie im Beispiel 6 unter (a) beschrieben) in 50 ml 80% iger Essigsäure gibt man bei 100°C 3 g Eisenpulver. Nach 30 Minuten filtriert man über Kieselgur und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird zwischen EtOAc und verdünnter wäßriger Ammoniak-Lösung verteilt; vor Trennung der Phasen filtriert man nochmals über Kieselgur. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene gelbe Schaum (0,80 g; 30,6% der Theorie) enthält laut DC (Kieselgel: Toluol/EtOAc/EtOH (4 : 2 : 1)) ganz überwiegend 4-Aminobenzyliden-hydantoin (A) ( $R_f = 0,55$ ), jedoch kein 4-Amino-benzyl-hydantoin (B) ( $R_f = 0,48$ ).

15

20

(b) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

Man erhitzt 0,92 g (2,6 mMol) 1-Acetyl-3-[(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 0,80 g (3,9 mMol) des unter (a) erhaltenen 4-Amino-benzyliden-hydantoin in 8 ml DMF 2 Stunden bei 120°C. Nach Abkühlen auf 20°C versetzt man mit 1 ml Piperidin und rührt 1 Stunde. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit MeOH und Ether gewaschen und bei 80°C getrocknet.

25

Ausbeute: 0,54 g (44,3% der Theorie);

Schmelzpunkt 370°C;

DC- $R_f = 0,52$  (Kieselgel: Methylenchlorid/ Methanol (10 : 1))

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \times 0,2 \text{ H}_2\text{O}$

30

Berechnet:

C 63,69; H 3,72; N 14,86;

Gefunden:

C 63,70; H 4,05; N 14,69;

35

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 467$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 467$ .

Analog Beispiel 7 wurde erhalten:

40

3-[(Z)-1-[3-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

(a) 3-Amino-benzyliden-hydantoin (A)

Man hydriert 2,3 g (10 mMol) rohes 3-Nitro-benzyliden-hydantoin vom Schmelzpunkt 280–284°C (hergestellt wie im Beispiel 6 unter (a) beschrieben) in 60 ml DMF und 40 ml EtOH an 2 g Raney-Nickel 36 Stunden bei 20°C und 3,5 bar. Man filtriert über Kieselgur und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird mit Ether kristallisiert. Ausbeute: 1,5 g (74% der Theorie);

45

Schmelzpunkt: 225–230°C.

50

(b) 3-[(Z)-1-[3-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

Hergestellt aus 3-(1-Ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon und 1 Äquivalent des unter (a) erhaltenen 3-Aminobenzyliden-hydantoin in DMF (1 Stunde, 120°C). Nach Abkühlen im Eisbad versetzt man mit Wasser, filtriert vom Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser, MeOH und Ether.

55

Ausbeute: 80% der Theorie;

Schmelzpunkt: 361°C;

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \times 0,25 \text{ H}_2\text{O}$

60

Berechnet:

C 63,62; H 3,74; N 14,84;

Gefunden:

C 63,62; H 3,78; N 14,86;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 467$ ;

65

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 467$ .

## Beispiel 8

3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O

5

(a) 4-(4-Nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Nitrierung von 4-Phenyl-imidazol in konzentrierter Schwefelsäure mit Ammoniumnitrat analog Beispiel D (64% der Theorie; Schmelzpunkt: 220°C) oder durch Erhitzen von o-Brom-acetophenon in Formamid (160°C, 2,5 Stunden) (53% der Theorie; Schmelzpunkt 220-222°C)

10

(b) 1-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Umsetzung von 4-(4-Nitro-phenyl)-imidazol in DMSO mit Kalium-tert.butylat bei 0°C und dann mit Methyljodid bei 20-25°C.

15

Ausbeute: 76% der Theorie;  
Schmelzpunkt: 176-178°C.

(c) 4-(4-Amino-phenyl)-1-methyl-imidazol

20

Hergestellt durch Hydrierung von 1-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol in MeOH an palladium/Kohle (10%) bei 20°C und 3,5 bar.

Ausbeute: 93% der Theorie;  
Schmelzpunkt: 167-170°C.

25

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon mit 1,5 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-1-methyl-imidazol in DMF (120°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit 3 Äquivalenten von 1N Natronlauge in MeOH (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

30

Ausbeute: 81% der Theorie;  
Schmelzpunkt: 275-278°C;  
C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O  $\times$  H<sub>2</sub>O

Berechnet:

C 73.15; H 5.40; N 13.65;

35

Gefunden:

C 73.55; H 5.42; N 13.75;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 392;

Gefunden:

40

Molpeak M<sup>+</sup> = 392.

Analog Beispiel 8 wurden folgende Verbindungen erhalten:

8.1 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times$  0,5 H<sub>2</sub>O

45

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,5 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-1-methyl-imidazol in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 92% der Theorie;  
Schmelzpunkt: 302-305°C;

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  0,5 H<sub>2</sub>O

50

Berechnet:

C 67.26; H 4.52; N 15.69;

Gefunden:

C 67.41; H 4.47; N 15.78;

Berechnet:

55

Molpeak M<sup>+</sup> = 437;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 437.

8.2 3-{(Z)-1-[4-(Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O

60

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,3 Äquivalenten 4-(Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-anilin  $\times$  HBr (Schmelzpunkt: 240-250°C) und 1,7 Äquivalenten Triethylamin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 91% der Theorie;

65

Schmelzpunkt: 350-354°C;

C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  H<sub>2</sub>O

Berechnet:

C 65.85; H 4.09; N 17.06;



Gefunden:

C 66.08; H 3.81; N 17.06;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 474$

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 474$

5

### 8.3 3-[(Z)-1-[4-(Imidazol-1,2-yl)pyrimidin-2-yl]anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times 0.5 H_2O$

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon mit 1.3 Äquivalenten 4-(Imidazol-1,2-yl)pyrimidin-2-yl-anilin  $\times HBr$  (Schmelzpunkt: 245–250°C) und 1.7 Äquivalenten Triethylamin in DMF und anschließende Behandlung mit Natronlauge in MeOH.

Ausbeute: 58% der Theorie;

Schmelzpunkt: 300–302°C;

$C_{27}H_{19}N_5O \times 0.5 H_2O$

Berechnet:

C 73.96; H 4.69; N 15.97;

Gefunden:

C 74.27; H 4.64; N 15.72;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 429$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 429$ .

15

20

### Beispiel 9

### 3-[(Z)-1-[4-(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times 0.25 H_2O$

25

#### (a) 5-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Nitrierung von 5-Methyl-4-phenyl-imidazol (Schmelzpunkt: 185–188°C) in konzentrierter Schwefelsäure mit Ammoniumnitrat analog Beispiel D.

Ausbeute: 78% der Theorie;

Schmelzpunkt: 206–210°C.

30

#### (b) 4-(4-Amino-phenyl)-5-methyl-imidazol

35

Hergestellt durch Hydrierung von 5-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol in MeOH an Palladium/Kohle (10%) bei 20°C und 3.5 bar.

Ausbeute (roh): 100% der Theorie;

Schmelzpunkt: 195–198°C.

40

### (c) 3-[(Z)-1-[4-(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon $\times H_2O$

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-2-indolinon mit 1.5 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-5-methyl-imidazol in DMF (100°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit 6.7 Äquivalenten Piperidin (20°C, 0.5 Stunden) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 77% der Theorie;

Schmelzpunkt: 300–305°C;

$C_{28}H_{26}N_4O \times 0.25 H_2O$

Berechnet:

C 75.64; H 5.20; N 14.11;

Gefunden:

C 75.81; H 5.27; N 14.04;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 392$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 392$ .

50

55

Analog Beispiel 9 wurden folgende Verbindungen erhalten:

### 9.1 3-[(Z)-1-[4-(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon $\times 0.5 H_2O$

60

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1.5 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-5-methyl-imidazol in DMF und anschließende Behandlung mit 6.7 Äquivalenten Piperidin.

Ausbeute: 88% der Theorie;

Schmelzpunkt: 340–345°C;

$C_{28}H_{24}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$

Berechnet:

C 67.25; H 4.52; N 15.69;

65

Gefunden:

C 67.29; H 4.46; N 15.81;

Berechnet:

Molpeak  $M^* = 437$ ;

5 Gefunden:

Molpeak  $M^* = 437$ .

9,2 3-{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$

10 (a) 2-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Nitrierung von 2-Methyl-4-phenyl-imidazol (Schmelzpunkt: 154–156°C) in konzentrierter Schwefelsäure mit Ammoniumnitrat analog Beispiel D.

Ausbeute: 34% der Theorie;

15 Schmelzpunkt: 216–219°C.

(b) 4-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-imidazol

Hergestellt durch Hydrierung von 2-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol in MeOH an Palladium/Kohle (10%) bei 20°C und 3.5 bar.

Ausbeute (roh, Schaum): 100% der Theorie

(c) 3-{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$

25 Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1.5 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-imidazol in DMF (100°C, 0.5 Stunden), anschließende Behandlung mit 6.7 Äquivalenten Piperidin (20°C, 0.5 Stunden) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 75% der Theorie;

Schmelzpunkt: 338–340°C;

30  $C_{25}H_{19}N_5O_4 \times H_2O$

Berechnet:

C 65.93; H 4.65; N 15.38;

Gefunden:

C 66.19; H 4.68; N 15.26;

35 Berechnet:

Molpeak  $M^* = 437$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^* = 437$ .

40 9,3 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.4 H_2O$

(a) 1-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Erhitzen von 3.8 g (20 mMol) 4-(4-Nitrophenyl)-imidazol (Schmelzpunkt: 220–222°C), 2.5 ml (25 mMol) Acetanhydrid und 1.9 ml (30 mMol) Methyljodid in 50 ml Acetonitril in einer Glasampulle (80°C, 24 Stunden). Man dampft im Vakuum ein, gibt zum Eindampfrückstand EtOAc und 1N Salzsäure, stellt dann mit verdünntem wässrigem Ammoniak alkalisch und trennt die Phasen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand (3.4 g) wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluens  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 : 1) gereinigt, wobei zuerst 1-Methyl-4-phenyl-imidazol ( $R_f = 0.75$ ), dann das gewünschte 1-Methyl-5-phenyl-imidazol ( $R_f = 0.57$ ) und danach viel 4-(4-Nitro-phenyl)-imidazol ( $R_f = 0.42$ ) eluiert wird.

50 Ausbeute: 0.40 g (9.8% der Theorie)

Schmelzpunkt: 167–170°C.

(b) 5-(4-Amino-phenyl)-1-methyl-imidazol

55 Hergestellt durch Hydrierung von 1-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-imidazol in MeOH an Palladium/Kohle (10%) bei 20°C und 3.5 bar.

Ausbeute (roh): 90% der Theorie;

Schmelzpunkt: 130°C.

60 (c) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.4 H_2O$

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1.3 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-2-methyl-imidazol in DMF (120°C, 1 Stunde), anschließende Behandlung mit 4.2 Äquivalenten von Piperidin (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

65 Ausbeute: 95% der Theorie;

Schmelzpunkt: 365–368°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_4 \times 0.4 H_2O$

Berechnet:

C 67.53; H 4.49; N 15.75;

Gefunden:

C 67.65; H 4.65; N 16.00;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 437$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 437$ .

5

9.4 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 1.5 H_2O$

10

(a) 2-Acetylamino-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Umsetzung von 6-Brom-4-nitro-acetophenon mit 3 Äquivalenten 1-Acetyl-guanidin in DMF (Raumtemperatur, 5 Tage) und abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit dem Eluens  $CH_2Cl_2/MeOH$  (20 : 1).

15

Ausbeute: 35% der Theorie (Schaum).

(b) 2-Acetylamino-4-(4-amino-phenyl)-imidazol

20

Hergestellt durch katalytische Hydrierung der unter (a) erhaltenen Nitro-Verbindung in  $MeOH/CH_2Cl_2$  (1 : 1) an Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemperatur und 3,5 bar für 2 Stunden.

Ausbeute (roh) : 100% der Theorie (Schaum).

(c) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 1.5 H_2O$

25

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-[(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 2 Äquivalenten rohem 2-Acetylamino-4-(4-amino-phenyl)-imidazol in DMF (120°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit 3,8 Äquivalenten von Piperidin (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 56% der Theorie;

30

Schmelzpunkt: 275°C;

$C_{26}H_{20}N_6O_6 \times 1.5 H_2O$

Berechnet:

C 61.53; H 4.57; N 16.56;

Gefunden:

C 61.41; H 4.70; N 17.10;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 480$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 480$ .

35

40

9.5 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times H_2O$   
 $\times 0.1 DMF$

(a) 2-Acetylamino-5-methyl-4-phenyl-imidazol

45

Hergestellt durch Umsetzung von 2-Brom-propiophenon mit 3 Äquivalenten 1-Acetyl-guanidin in DMF (Raumtemperatur, 3 Tage).

Ausbeute: 49% der Theorie;

Schmelzpunkt: 188-191°C.

50

(b) 2-Acetylamino-5-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt analog Beispiel D durch Umsetzung von 2-Acetylamino-5-methyl-4-phenyl-imidazol mit Ammoniumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure.

Ausbeute: 87% der Theorie;

Schmelzpunkt: 265-270°C.

55

(c) 2-Acetylamino-5-methyl-4-(4-amino-phenyl)-imidazol

60

Hergestellt durch katalytische Hydrierung der unter (b) erhaltenen Nitro-Verbindung in  $MeOH/CH_2Cl_2$  (1 : 1) an Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemperatur und 3,5 bar für 2 Stunden.

Ausbeute : 92% der Theorie;

Schmelzpunkt: 230-235°C.

65

(d) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O  $\times$  0.1 DMF

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon mit 1.5 Äquivalenten 2-Acetylamino-5-methyl-4-(4-amino-phenyl)-imidazol in DMF (100°C, 1 Stunde), anschließende Behandlung mit 5 Äquivalenten von Piperidin (20°C, 0.5 Stunden) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 69% der Theorie;

Schmelzpunkt: 300–305°C;

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  $\times$  H<sub>2</sub>O  $\times$  0.1 DMF

10 Berechnet:

C 63.01; H 4.72; N 16.44;

Gefunden:

C 63.21; H 4.66; N 16.97;

Berechnet:

15 Molpeak M<sup>+</sup> = 494;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 494.

9.6 3-[(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

20

(a) 4-(3-Nitro-phenyl)-imidazol

Hergestellt durch Erhitzen von  $\alpha$ -Brom-3-nitro-acetophenon in Formamid (160°C, 2.5 Stunden).

Ausbeute: 86% der Theorie;

25 Schmelzpunkt: 210–212°C (Lit. Schmelzpunkt: 224°C)

(b) 4-(3-Amino-phenyl)-imidazol  $\times$  2 HCl

30 Hergestellt durch katalytische Hydrierung der unter (a) erhaltenen Nitro-Verbindung in MeOH an Palladium/Kohle (10%) bei Raumtemperatur und 3.5 bar für 2 Stunden und anschließende Zugabe von ethanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 85% der Theorie;

Schmelzpunkt: 296°C.

35 (c) 3-[(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon mit 1.5 Äquivalenten 4-(3-Amino-phenyl)-imidazol  $\times$  2 HCl und 3.25 Äquivalenten Triethylamin in DMF (100°C, 1.5 Stunden), anschließende Behandlung mit 5 Äquivalenten Piperidin (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

40 Ausbeute: 95% der Theorie;

Schmelzpunkt: 365°C;

C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:

C 68.08; H 4.05; N 16.54;

45 Gefunden:

C 67.68; H 4.30; N 16.25;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 423;

Gefunden:

50 Molpeak M<sup>+</sup> = 423.

9.7 3-[(Z)-1-[4-(1H-tetrazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

55

(a) 5-(4-Amino-phenyl)-1H-tetrazol

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 5-(4-Nitro-phenyl)-1H-tetrazol in MeOH an Platindioxid (Raumtemperatur, 3.5 bar, 40 Minuten).

Ausbeute: 87% der Theorie;

Schmelzpunkt: 264–268°C.

60

(b) 3-[(Z)-1-[4-(1H-tetrazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-[1-ethoxy-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon mit 1.3 Äquivalenten 5-(4-Amino-phenyl)-1H-tetrazol in DMF (125°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit 6.7 Äquivalenten von Piperidin (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

65

Ausbeute: 40% der Theorie;

Schmelzpunkt: >400°C;

C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:  
 Molpeak  $M^+ = 425$ ;  
 Gefunden:  
 Molpeak  $M^+ = 425$ .

9.8 3-{(Z)-1-[4-(1-imidazol-4-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

5

(a) 1-Triphenylmethyl-4-[(1-hydroxy-1-phenyl)methyl]-1H-imidazol

Hergestellt durch Umsetzung von 4-Formyl-1-triphenylmethyl-1H-imidazol (Schmelzpunkt: 202–205°C; hergestellt durch Oxidation der entsprechenden 4-Hydroxymethyl-Verbindung mit Mangandioxid in Dioxan) mit Phenylmagnesiumbromid in trockenem THF.  
 Ausbeute: 94% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 187–191°C.

10

(b) 4-Benzyl-1H-imidazol

Hergestellt entsprechend Arch. pharm. 1975, 308, 755–759 durch katalytische Hydrierung der unter (a) erhaltenen Verbindung in MeOH an Palladium/Kohle (10%) (50°C, 3,5 bar, 7 Stunden).  
 Ausbeute: 44% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 82–84°C (Lit. Schmelzpunkt: 85–86°C).

15

(c) 4-(4-Nitro-benzyl)-1H-imidazol

Hergestellt entsprechend Arch. Pharm. 1975, 308, 755–759 durch Umsetzung von 4-Benzyl-1H-imidazol in rauchender 100%iger Salpetersäure bei –10 bis –5°C (30 Minuten).  
 Ausbeute: 63% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 162–164°C (Lit. Schmelzpunkt: 161–162°C).

20

(d) 4-(4-Amino-benzyl)-1H-imidazol

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 4-(4-Nitro-benzyl)-1H-imidazol in EtOH an Palladium/Kohle (10%) (20°C, 3,5 bar, 45 Minuten).  
 Ausbeute: 95% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 98–100°C.

25

(e) 3-{(Z)-1-[4-(1-imidazol-4-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,45 Äquivalenten 4-(4-Amino-benzyl)-1H-imidazol in DMF (100°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit 5 Äquivalenten Piperidin (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.  
 Ausbeute: 91% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 322–325°C;  
 $C_{25}H_{19}N_5O_3$

30

Berechnet:  
 C 68,64; H 4,38; N 16,01;  
 Gefunden:  
 C 68,30; H 4,38; N 15,83;  
 Berechnet:  
 Molpeak  $M^+ = 437$ ;  
 Gefunden:  
 Molpeak  $M^+ = 437$ .

35

40

45

50

9.9 3-{(Z)-1-[4-(2-(1-imidazol-4-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5 H_2O$

(a) 4-[2-(4-Nitro-phenyl)-ethenyl]-1-triphenylmethyl-1H-imidazol

Hergestellt durch Umsetzung von 4-Nitro-benzaldehyd mit 1,2 Äquivalenten (1-Triphenylmethyl-1H-imidazol-4-yl)methyltriphenylphosphonium-chlorid (Schmelzpunkt: 240–245°C) und 2 Äquivalenten DBU in THF/EtOH (1:1) (20°C, 2 Stunden) und Ausfällen mit Wasser.  
 Ausbeute an (E)-Isomer (mit Spur des etwas polareren (Z)-Isomeren): 50% der Theorie;  
 Schmelzpunkt 280–285°C.

55

Aus der Mutterlauge des (E)-Isomeren wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $CH_2Cl_2$  als Eluens noch ein Gemisch der (E/Z)-Isomeren (~ 3:4) gewonnen;  
 Ausbeute: 43% der Theorie (Schaum).

60

65

## (b) 4-[2-(4-Nitro-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazol

Hergestellt durch Erhitzen des unter (a) erhaltenen Gemisches der (E/Z)-Isomeren (~ 3/4) in 1N Salzsäure auf Rückfluß (4 Stunden) und Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10 : 1) als Eluens.

5 Ausbeute an (E/Z)-Isomeren (~ 3 : 4)-Gemisch: 96% der Theorie (Schaum).

## (c) 4-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-1-H-imidazol

Hergestellt durch katalytische Hydrierung des unter (b) erhaltenen Gemisches der (E/Z)-Isomeren (~ 3/4) in EtOH an  
10 Palladium/Kohle (10%) (20°C, 3,5 bar, 1 Stunde).

Ausbeute: 98% der Theorie;

Schmelzpunkt: 165–167°C.

(d) 3-{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ 

15 Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,3 Äquivalenten 4-[2-(4-Amino-phenyl)-ethyl]-1-H-imidazol in DMF (120°C, 0,5 Stunden), anschließende Behandlung mit 4,2 Äquivalenten Piperidin (20°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 72% der Theorie;

20 Schmelzpunkt 305–307°C;

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet:

C 67,82; H 4,82; N 15,21;

Gefunden:

25 C 68,07; H 4,75; N 14,74;

Berechnet:

Molpeak  $\text{M}^+ = 451$ ;

Gefunden:

Molpeak  $\text{M}^+ = 451$ .

30

9,10 3-{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ 

## (a) 4-[2-(4-Nitro-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazol

35 Hergestellt durch Erhitzen des im Beispiel 9,9 unter (a) erhaltenen 4-[2-(4-Nitro-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-(triphenylmethyl)-1-H-imidazols (Schmelzpunkt: 280–285°C) in 1N Salzsäure auf Rückfluß (4 Stunden) und Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 97% der Theorie;

Schmelzpunkt 185–188°C.

40

## (b) 4-[2-(4-Amino-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazol

Hergestellt durch Behandeln der unter (a) erhaltenen Nitro-Verbindung in 80% iger Essigsäure mit Eisen-Pulver bei  
70°C.

45 Ausbeute: 71% der Theorie;

Schmelzpunkt: 228–230°C.

(c) 3-{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ 

50 Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,5 Äquivalenten 4-[2-(4-Amino-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazol in DMF (110°C, 1,5 Stunden), anschließende Behandlung mit 3 Äquivalenten Piperidin (20°C, 0,5 Stunden) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 89% der Theorie;

Schmelzpunkt 338–342°C;

55  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

Berechnet:

C 68,11; H 4,40; N 15,28;

Gefunden:

C 68,15; H 4,27; N 15,21;

60 Berechnet:

Molpeak  $\text{M}^+ = 449$ ;

Gefunden:

Molpeak  $\text{M}^+ = 449$ .

65

9.11 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-thiazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$

(a) 5-(4-Amino-benzyliden)-thiazolidin-2,4-dion

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 5-(4-Nitro-benzyliden)-thiazolidin-2,4-dion [Schmelzpunkt: 265–270°C; erhalten durch Erhitzen von 4-Nitro-benzaldehyd und 2 Äquivalenten von Thiazolidin-2,4-dion in Gegenwart von Piperidin in Toluol am Wasserabscheider] in Eisessig an Palladium/Kohle (10%) (50°C, 3,5 bar, 0,5 Stunden). Ausbeute: 62% der Theorie; Schmelzpunkt: 256–260°C.

(b) 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-thiazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-[(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 1,5 Äquivalenten 5-(4-Amino-benzyliden)-thiazolidin-2,4-dion in DMF (120°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit 6 Äquivalenten von Piperidin (20°C, 0,5 Stunden), Eindampfen im Vakuum und Verreiben mit EtOH. Ausbeute: 27% der Theorie; Schmelzpunkt: 328–333°C;  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$   
Berechnet:  
C 60,84; H 3,47; N 11,35;  
Gefunden:  
C 60,46; H 3,83; N 11,23;  
Berechnet:  
Molpeak  $M^* = 484$ ;  
Gefunden:  
Molpeak  $M^* = 484$ .

9.12 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-thiazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

(a) 5-(4-Amino-benzyl)-thiazolidin-2,4-dion

Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 5-(4-Amino-benzyliden)-thiazolidin-2,4-dion in Eisessig an Palladium/Kohle (10%) (50°C, 3,5 bar, 6 Stunden). Ausbeute: 42% der Theorie; Schmelzpunkt: 135–140°C.

(b) 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-thiazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-[(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 1,2 Äquivalenten 5-(4-Amino-benzyl)-thiazolidin-2,4-dion in DMF (120°C, 1 Stunde), anschließende Behandlung mit 6,7 Äquivalenten Piperidin (20°C, 1 Stunde), Eindampfen im Vakuum und Verreiben mit EtOH/Wasser (1 : 1). Ausbeute: 96% der Theorie; Schmelzpunkt: 265–270°C;  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$   
Berechnet:  
C 61,72; H 3,73; N 11,52;  
Gefunden:  
C 61,83; H 3,90; N 11,28;  
Berechnet:  
Molpeak  $M^* = 486$ ;  
Gefunden:  
Molpeak  $M^* = 486$ .

9.13 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times 0.6 \text{ H}_2\text{O}$

Hergestellt durch Umsetzung von 3-[(1-ethoxy-1-phenyl-methyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 1,3 Äquivalenten 4-(4-Aminophenyl)-2-ethyl-imidazol in DMF (120°C, 1,5 Stunden) und Ausfällen mit Wasser. Ausbeute: 81% der Theorie; Schmelzpunkt: 254–256°C;  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \times 0.6 \times \text{H}_2\text{O}$   
Berechnet:  
C 67,55; H 4,84; N 15,15;  
Gefunden:  
C 67,49; H 5,07; N 15,23;  
Berechnet:  
Molpeak  $M^* = 451$ ;  
Gefunden:  
Molpeak  $M^* = 451$ .

9.14 3-[(Z)-1-[4-(2-n-Propyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O

Hergestellt durch Umsetzung von 3-{1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,3 Äquivalenten 4-(4-Amino-phenyl)-2-n-propyl-imidazol in DMF (120°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

5 Ausbeute: 67% der Theorie;

Schmelzpunkt: 180°C.

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  H<sub>2</sub>O

Berechnet:

C 67,07; H 5,21; N 14,48;

10 Gefunden:

C 67,08; H 5,33; N 14,48;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 465;

Gefunden:

15 Molpeak M<sup>+</sup> = 465.

9.15 3-[(Z)-1-[4-(2-Isopropyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O

Hergestellt durch Umsetzung von 3-{1-Ethoxy-1-phenyl-methyliden}-5-nitro-2-indolinon mit 1,3 Äquivalenten 4-(4-Aminophenyl)-2-isopropyl-imidazol in DMF (120°C, 1 Stunde) und Ausfällen mit Wasser.

20 Ausbeute: 75% der Theorie;

Schmelzpunkt: 202–202°C.

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  H<sub>2</sub>O

Berechnet:

25 C 67,07; H 5,21; N 14,48;

Gefunden:

C 67,20; H 5,29; N 14,45;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 465;

30 Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 465.

## Beispiel 10

35 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluormethylphenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

(a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-trifluormethyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion von 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon mit einem Äquivalent 4-Trifluormethyl-benzoesäure in trockenem DMF in Gegenwart von je 1 Äquivalent TBTU und HOBt sowie von 5 Äquivalenten Hünig's Base (20°C, 4 Stunden), Einarbeiten in verdünnter Salzsäure, Filtration des Niederschlages, Lösen des Niederschlages in EtOAc, Trocknen der organischen Phase und Eindampfen im Vakuum und Reinigung des Eindampfrückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 86% der Theorie;

45 Schmelzpunkt: 177°C;

Enol-Reaktion (mit FeCl<sub>3</sub>-Lösung in EtOH): positiv.

(b) 3-[1-Brom-1-(4-trifluormethyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion der unter (a) erhaltenen Verbindung mit 1,2 Äquivalenten Triphenylphosphin und 1,1 Äquivalenten von Tetrabrom-methan in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 Stunde bei 0°C, über Nacht bei Raumtemperatur), Zugabe von 2 Äquivalenten Piperidin und Rühren bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden, sowie Eindampfen im Vakuum und Reinigung des Eindampfrückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/EtOAc (1 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 5,6% der Theorie;

55 Schmelzpunkt: 222–225°C;

C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 412/414 (1 Br);

Gefunden:

60 Molpeak M<sup>+</sup> = 412/414 (1 Br).

(c) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluormethylphenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion der unter (b) erhaltenen Brom-Verbindung mit 2 Äquivalenten 4-(1H-Imidazol-4-yl)anilin  $\times$  2 HCl (Schmelzpunkt: 350°C) und 3,9 Äquivalenten Triethylamin in Toluol/DMF (2 : 1) für 2 Stunden bei 40°C, Eingießen in verdünntem Ammoniak und Reinigung des erhaltenen Niederschlages durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0,1) als Eluens.

Ausbeute: 17,4% der Theorie;



Schmelzpunkt 358°C:

$C_{25}H_{16}F.N_3O_3$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 491$ :

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 491$ .

Analog Beispiel 10 wurde folgende Verbindung erhalten:

10.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyano-phenyl)methyliden}-2-indolinon

(a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyano-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-2-indolinon und 3-Cyano-benzoesäure in trockenem DMF in Gegenwart von TBTU, HOBT sowie Hünig's Base (35°C, 2 Stunden) und abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 62% der Theorie:

Schmelzpunkt: 173-175°C:

Enol-Reaktion (mit  $FeCl_3$ -Lösung in EtOH): positiv.

(b) 3-[1-Brom-1-(3-cyano-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion der unter (a) erhaltenen Verbindung mit Triphenylphosphin und Tetrabrom-methan in  $CH_2Cl_2$  und abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/EtOAc (1 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 14% der Theorie:

Schmelzpunkt: 218°C:

$C_{16}H_{10}BrN_2O$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 324/326$  (1 Br):

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 324/326$  (1 Br).

(c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyanophenyl)-methyliden}-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion der unter (b) erhaltenen Brom-Verbindung mit 4 Äquivalenten 4-(1H-Imidazol-4-yl)anilin  $\times 2 HCl$  (Schmelzpunkt: 350°C) und 6 Äquivalenten Triethylamin in Toluol/DMF (3 : 2) (60°C, 4 Stunden), Eingießen in verdünnten Ammoniak, Abtrennen der organischen Phase und deren Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $CH_2Cl_2/MeOH/konz.$  Ammoniak (10 : 1 : 0,15) als Eluens.

Ausbeute: 3,3% der Theorie:

Schmelzpunkt: 76°C:

$DC-R_f = 0,43$  (Kieselgel;  $CH_2Cl_2/MeOH/konz.$  Ammoniak (100 : 10 : 1))

$C_{25}H_{17}N_4O$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 403$ :

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 403$ .

#### Beispiel 11

3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon

(a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog-Beispiel 10(a) aus 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon und 4-Methyl-benzoesäure in trockenem DMF in Gegenwart von TBTU, HOBT sowie Hünig's Base (20°C, über Nacht) und abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $CH_2Cl_2$  als Eluens.

Ausbeute: 53% der Theorie:

Schmelzpunkt: 175°C:

Enol-Reaktion (mit  $FeCl_3$ -Lösung in EtOH): positiv.

(b) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-methyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Man erhitzt 3,55 g (10,5 mMol) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon und 2,40 g (11,5 mMol)  $PCl_5$  in 60 ml Toluol 2 Stunden bei 80°C. Man dampft im Vakuum ein, gibt frisches Toluol zum Eindampfrückstand, dampft erneut ein und wiederholt diese Prozedur ein weiteres Mal. Der Eindampfrückstand wird in wenig Toluol in der Hitze gelöst. Bei langsamen Abkühlen kristallisiert ein Isomer, wahrscheinlich das (Z)-Isomere, aus. Aus der Mutterlauge erhält man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $CH_2Cl_2$  noch ein Gemisch der (Z)- und (E)-Isomeren.

## (Z)-Isomer

Ausbeute: 46% der Theorie;

Schmelzpunkt: 201–202°C;

5 DC-R<sub>f</sub> = 0.54 [Kieselgel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Toluol (5 : 2)];

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 356/358 (1 Cl);

Gefunden:

10 Molpeak M<sup>+</sup> = 356/358 (1 Cl).

## (Z/E)-Isomeren-Gemisch

Ausbeute: 37% der Theorie;

15 Schmelzpunkt: 168–170°C;

DC-R<sub>f</sub> = 0.54 und 0.49 [Kieselgel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Toluol (5 : 2)];

Beide DC-Flecke geben den Molpeak M<sup>+</sup> = 356/358 (1 Cl).

## (c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon

20

Hergestellt durch Reaktion des unter (b) erhaltenen (Z)-Isomers (Schmelzpunkt: 201–202°C) mit 1.1 Äquivalent 4-(1H-Imidazol-4-yl)anilin × 2 HCl (Schmelzpunkt 350°C) und 3.3 Äquivalenten NaHCO<sub>3</sub> in DMF (50°C, 1 Stunde). Eingießen in verdünntem Ammoniak, Extraktion mit EtOAc, Abtrennen der organischen Phase und deren Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.1) als Eluens.

25 Ausbeute: 4.6% der Theorie;

Schmelzpunkt: 297°C;

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:

Molpeak (M+H)<sup>+</sup> = 438;

30 Gefunden:

Molpeak (M+H)<sup>+</sup> 438.

Analog Beispiel 11 wurden folgende Verbindungen erhalten:

## 11.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-brom-phenyl)methyliden}-2-indolinon

35

## (a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 10(a) aus 1-Acetyl-2-indolinon und 4-Brom-benzoesäure in trockenem DMF in Gegenwart von TBUTU, HOBT sowie Hünig's Base (20°C, über Nacht) und abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20 : 1) als Eluens.

40 Ausbeute: 81% der Theorie;

Schmelzpunkt: 140–142°C;

Enol-Reaktion (mit FeCl<sub>3</sub>-Lösung in EtOH): positiv.

45

## (b) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Man erhitzt 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-2-indolinon und 2 Äquivalente PCl<sub>5</sub> in Toluol 1 Stunde bei 100°C. Man filtriert, dampft im Vakuum ein und gibt Petrolether zum öligen Eindampfrückstand.

Ausbeute: 46% der Theorie;

50 Schmelzpunkt: 177–178°C;

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>2</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 375/377/379 (1 Br, 1 Cl);

Gefunden:

55 Molpeak M<sup>+</sup> = 375/377/379 (1 Br, 1 Cl).

## (c) 3-[Chlor-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt aus der unter (b) erhaltenen Verbindung durch Reaktion mit 1 Äquivalent Piperidin in MeOH (5 Stunden, 40°C) Ausbeute: 46% der Theorie;

60 Schmelzpunkt: 260–262°C;

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrClNO

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 333/335/337 (Br, Cl);

65 Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 333/335/337 (Br, Cl).

## (d) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion der unter (c) erhaltenen Verbindung mit 1,2 Äquivalenten 4-(1H-Imidazol-4-yl)anilin  $\times$  2 HCl (Schmelzpunkt: 350°C) und 6 Äquivalenten Hünig's Base in DMF (80°C, 6 Stunden; 100°C, 2 Stunden), Eingießen in Wasser, Extraktion mit EtOAc, Abtrennen der organischen Phase und deren Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 8,2% der Theorie;

Schmelzpunkt 332-336°C;

C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 456/458 (1 Br);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 456/458 (1 Br).

## 11.2 3-[(Z)-1-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

## (a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 10(a) aus 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon und 4-Brom-benzoesäure in trockenem DMF in Gegenwart von TBTU, HOBt sowie Hünig's Base (20°C, über Nacht) und Eindampfen im Vakuum. Eine Probe des erhaltenen Rohprodukts wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20 : 1) als Eluens gereinigt.

Schmelzpunkt 313°C;

Enol-Reaktion (mit FeCl<sub>3</sub>-Lösung in EtOH): positiv.

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 402/404 (Br);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 402/404 (Br).

## (b) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus dem unter (a) erhaltenen Rohprodukt durch Erhitzen mit 2 Äquivalenten PCl<sub>5</sub> in trockenem Toluol (3 Stunden, 80°C), Eindampfen im Vakuum und Verreiben mit Lötlöh.

Ausbeute: 59% der Theorie;

Schmelzpunkt: 202-205°C;

C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 420/422/424 (Br, Cl);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 420/422/424 (Br, Cl).

## (c) 3-[1-Chlor-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus der unter (b) erhaltenen Verbindung durch Zutropfen von soviel einer verdünnten Lösung von Natriumethylat in MeOH bei Raumtemperatur, bis laut DC-Kontrolle keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar ist.

Ausbeute: 88% der Theorie;

Schmelzpunkt: 263-265°C;

C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 378/380/382 (Br, Cl);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 378/380/382 (Br, Cl).

## (d) 3-[(Z)-1-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-brom-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt durch Reaktion der unter (c) erhaltenen Verbindung mit 1 Äquivalent 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methylanilin und 2 Äquivalenten Hünig's Base in DMF (120°C, 0,75 Stunden), Eingießen in Wasser, Extraktion mit EtOAc, Abtrennen der organischen Phase und deren Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 53% der Theorie;

Schmelzpunkt: 285-287°C;

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 532/534 (Br);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 532/534 (Br).

## 11.3 3-{(Z)-1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)anilino]-1-(4-bromphenyl)methyliden}-5-nitro-indolinon

Hergestellt durch Reaktion von 3-[1-Chlor-1-(4-brom-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon mit 1 Äquivalent 4-(Pyrrolidin-yl-methyl)anilin und 2 Äquivalenten Hünig's Base in DMF (1 Stunden, 120°C). Eingießen in Wasser, Extraktion mit EtOAc, Abtrennen der organischen Phase und deren Reinigung durch Säulenchromatographie an SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15 : 1) als Eluens.

Ausbeute: 37,6% der Theorie;

Schmelzpunkt: 300-304°C;

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 518/520 (Br);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 518/420 (Br).

## Beispiel 12

3-{(Z)-1-[3-(1H-Imidazolin-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon × 0,4 H<sub>2</sub>O

Man gibt 1-Benzoyl-3-[1-[3-cyano-anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon (Schmelzpunkt 245-248°C) in eine kalte (10°C) gesättigte Lösung von HCl-Gas in MeOH. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur dampft man bei 30°C im Vakuum ein, versetzt den Eindampfrückstand mit Ether und trocknet ihn bei 20°C im Vakuum. Das erhaltene rohe Imino-methylether-Hydrochlorid (Schmelzpunkt: 233-237°C) rührt man zusammen mit 5 Äquivalenten Ethylendiamin über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Eindampfen im Vakuum versetzt man mit Ether und reinigt den erhaltenen Niederschlag durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit MeOH/EtOAc/konz. Ammoniak (9 : 1 : 0,5) als Eluens.

Ausbeute: 25% der Theorie;

Schmelzpunkt: 262-267°C;

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O × 0,4 H<sub>2</sub>O

Berechnet:

C 74,35; H 5,41; N 14,45;

Gefunden:

C 74,64; H 5,55; N 14,23;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 380;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 380.

Analog Beispiel 12 wurde folgende Verbindung erhalten:

## 12.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-2-yl)methyl-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 3-{(Z)-1-[4-Cyanomethyl-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon (Schmelzpunkt 329°C) durch Behandeln zuerst mit gesättigter HCl/MeOH-Lösung bei 10°C und danach mit Ethylendiamin. Abtrennen von 3-{(Z)-1-[4-Methoxycarbonylmethyl-anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon (43% der Theorie, Schmelzpunkt: 238-240°C) durch Extraktion aus 2N-essigsaurer Lösung mit Methylenchlorid und Ausfällen der Titelverbindung durch Zugabe von konz. Ammoniak zur wäßrigen Lösung.

Ausbeute: 14,5% der Theorie;

Schmelzpunkt: 329-330°C

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 439;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 439.

## Beispiel 13

3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon Hydrochlorid × 0,5 H<sub>2</sub>O × 0,8 Dioxan

Hergestellt aus 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon in Dioxan mit 1,09 Äquivalenten 1N Salzsäure und Eindampfen im Vakuum.

Ausbeute: 81% der Theorie;

Schmelzpunkt: >400°C;

C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> × HCl × 0,5 H<sub>2</sub>O × 0,8 Dioxan

Berechnet:

C 60,48; H 4,75; N 13,01;

Gefunden:

C 60,62; H 4,72; N 12,93;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 423;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 423.

## Beispiel 14

3-[(Z)-1-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-(5-yl)amino)-1-phenylmethyliden]-2-indolinon-hydrochlorid  $\times$  H<sub>2</sub>O

Hergestellt aus 3-[(Z)-1-[4-(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-(5-yl)amino)-1-phenylmethyliden]-2-indolinon in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit Salzsäure/LiOAc (20°C, 2 Stunden). 5

Ausbeute: 83% der Theorie;

Schmelzpunkt: 290°C;

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O

Berechnet:

C 68,32; H 5,73; N 9,96; 10

Gefunden:

C 68,71; H 5,76; N 10,13;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 367; 15

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 367.

Analog Beispiel 14 wurden erhalten:

14.1 3-[(Z)-1-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O 20

Hergestellt aus 3-[(Z)-1-[4-(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon mittels Chlorwasserstoff in LiOAc.

Ausbeute: 86% der Theorie;

Schmelzpunkt: 299–300°C;

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O 25

Berechnet:

C 61,74; H 4,96; N 12,00;

Gefunden:

C 62,11; H 4,70; N 12,05; 30

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 412;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 412. 35

14.2 Gemisch von 3-[(Z)-1-[4-((Imidazolin-2-yl)methyl)anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  CF<sub>3</sub>COOH (75%) und 3-[(Z)-1-[3-((Imidazolin-2-yl)methyl)anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  CF<sub>3</sub>COOH (25%)

Hergestellt aus dem Gemisch von 3-[(Z)-1-[4-((1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl)anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (75%) und 3-[(Z)-1-[3-((1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl)anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (25%) mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid. 40

Ausbeute: 75% der Theorie;

Schmelzpunkt 238–241°C;

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  CF<sub>3</sub>COOH 45

Berechnet:

C 58,59; H 4,01; N 12,65;

Gefunden:

C 58,45; H 3,99; N 12,62; 50

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 439;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 439.

## , Beispiel 15

3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)methyliden]-2-indolinon 55

Hergestellt aus 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino)-1-(3-cyano-phenyl)methyliden]-2-indolinon durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel in gesättigtem methanolischem Ammoniak (20°C, 3,5 bar, 3 Stunden), Eindampfen im Vakuum und Verreiben mit Ether. 60

Ausbeute: 83% der Theorie;

Schmelzpunkt: ab 101°C (Zers.);

DC-R<sub>f</sub> = 0,32 [Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (100 : 10 : 1)]

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 407; 65

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 407.

## Beispiel 16

3-{(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ 

- 5 Hergestellt aus 3-{(Z)-1-[4-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon  $\times$  0,5  $\text{H}_2\text{O}$  und 13 Äquivalenten Hydrazin-hydrat in EtOH durch Erhitzen unter Rückfluß (72 Stunden), Eindampfen im Vakuum und Reinigung durch Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10 : 1) als Eluens.
- Ausbeute: 21,8% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 250–255°C;  
 10  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \times \text{H}_2\text{O}$   
 Berechnet:  
 C 70,06; H 5,14; N 17,02;  
 Gefunden:  
 C 70,11; H 5,17; N 17,17;  
 15 Berechnet:  
 Molpeak  $M^+ = 393$ ;  
 Gefunden:  
 Molpeak  $M^+ = 393$

## Beispiel 17

3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ 

## (a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

- 25 Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-Acetyl-5-nitro-2-indolinon und 4-phthalimidomethyl-benzoesäure (Schmelzpunkt: 260–262°C; erhalten aus dem entsprechenden tert.-Butylester vom Schmelzpunkt 142–145°C mit THF) in trockenem DMF in Gegenwart von TBTU, HOBt sowie Hünig's Base (20°C, 2 Stunden), Einrühren in verdünnter Salzsäure, Digerieren des erhaltenen Niederschlages in EtOAc und Trocknen der Festsubstanz bei 100°C im Vakuum.
- 30 Ausbeute: 85% der Theorie;  
 Schmelzpunkt: 241–242°C;  
 Enol-Reaktion (mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung in EtOH): positiv.

## (b) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

- 35 Man erhitzt analog Beispiel 11(b) das oben unter (a) erhaltene Enol mit 2 Äquivalenten von  $\text{PCl}_5$  in Toluol (90°C/6 Stunden und 110°C/6 Stunden), isoliert den beim Abkühlen entstehenden Niederschlag, wäscht ihn mit Toluol und trocknet ihn bei 75°C im Vakuum.
- Ausbeute: 65% der Theorie;  
 40 Schmelzpunkt: 234–236°C;  
 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$   
 Berechnet:  
 C 62,22; H 3,21; N 8,37; Cl 7,06;  
 Gefunden:  
 C 62,25; H 3,31; N 8,27; Cl 7,20;  
 45 Berechnet:  
 Molpeak  $M^+ = 501/503$  (1 Cl);  
 Gefunden:  
 Molpeak  $M^+ = 501/503$  (1 Cl).

## (c) 1-Acetyl-3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon

- Man gibt eine Lösung von 0,50 g (1 mMol) der unter (b) erhaltenen Chlor-Verbindung in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu einer kalten ( $T = -60^\circ\text{C}$ ) gerührten Suspension von 0,35 g (1,5 mMol) 4-(1H-Imidazol-4-yl)anilin  $\times$  2 HCl (Schmelzpunkt: 350°C) und 0,77 ml (4,5 mMol) Hünig's Base in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Eindampfen im Vakuum und zwei Eindampfen mit Toluol im Vakuum verreibt man den erhaltenen Rückstand mit EtOH.
- 55 Ausbeute (roh): 0,47 g (75% der Theorie);  
 Schmelzpunkt: 200°C;  
 $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6$   
 60 Berechnet:  
 Molpeak  $M^+ = 624$ ;  
 Gefunden:  
 Molpeak  $M^+ = 624$ .

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)aniline]-1-(4-aminomethylphenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon  $\times$   $\text{H}_2\text{O}$ 

Man erhitzt 0,45 g (0,72 mMol) der unter (c) erhaltenen Verbindung zusammen mit 0,1 ml 80%igem Hydrazin-hydrat (1,6 mMol) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (1 : 1) 6 Stunden bei 50°C. Man dampft im Vakuum ein und reinigt den Eindampf-

rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. Ammoniak}$  (5 : 2 : 0,05) als Eluens.

Ausbeute: 0,10 g (30,7% der Theorie);

Schmelzpunkt: 270-275°C;

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$

Berechnet:

C 63,82; H 4,71; N 17,86;

Gefunden:

C 64,26; H 5,13; N 17,20;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 452$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 452$ .

Analog Beispiel 17 wurde folgende Verbindung erhalten.

17.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethylphenyl)methyliden}-2-indolinon

(a) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 10(a) aus 1-Acetyl-2-indolinon und 4-phthalimidomethyl-benzoesäure (Schmelzpunkt: 260-262°C) in trockenem DMF in Gegenwart von TBTU, HOBT sowie Hünig's Base (20°C, 4 Stunden), Einarühren in verdünnter Salzsäure, Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Eindampfen des getrockneten organischen Extraktes im Vakuum, Verreiben des Eindampfrückstandes mit EtOAc und Trocknen der Festsubstanz.

Ausbeute: 69% der Theorie;

Schmelzpunkt: 200-201°C;

Enol-Reaktion (mit  $\text{FeCl}_3$ -Lösung in EtOH): positiv.

(b) 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methyliden]-2-indolinon

Hergestellt analog Beispiel 11(b) aus dem unter (a) erhaltenen Enol mit 2 Äquivalenten  $\text{PCl}_5$  in Toluol (100°C/1 Stunde), dampft bis zur beginnenden Trübung im Vakuum ein, versetzt mit Petrolether, isoliert den entstandenen Niederschlag, wäscht ihn mit Petrolether und trocknet ihn bei 75°C im Vakuum.

Ausbeute: 85% der Theorie;

Schmelzpunkt 207-208°C;

$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 456/458$  (1 Cl);

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 456/458$  (1 Cl).

(c) 1-Acetyl-3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus der unter (b) erhaltenen Chlor-Verbindung und zwei Äquivalenten 4-(1H-Imidazol-4-yl)anilin  $\times 2 \text{ HCl}$  (Schmelzpunkt: 350°C) und 3 Äquivalenten von Hünig's Base in DMF (80°C, 1 Stunde), Zugabe von EtOAc und Waschen mit Wasser, Eindampfen der organischen Phase im Vakuum und Reinigung des Eindampfrückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. Ammoniak}$  (15 : 1 : 0,1) als Eluens.

Ausbeute: 26% der Theorie (Schaum);

Schmelzpunkt 200°C;

$\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 579$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 579$ .

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethylphenyl)methyliden}-2-indolinon

Hergestellt aus der unter (c) erhaltenen Verbindung zusammen mit 3 Äquivalenten Hydrazin-hydrat in EtOH (70°C/4 Stunden), Eindampfen im Vakuum und abschließende Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. Ammoniak}$  (4 : 1 : 0,1) als Eluens.

Ausbeute: 50% der Theorie;

Schmelzpunkt 224-225°C;

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 407$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 407$ .

## Beispiel 18

3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethylphenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon

5 Man rührt 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  H<sub>2</sub>O in trockenem Dioxan zusammen mit 1,2 Äquivalenten Acetanhydrid und einigen Tropfen Eisessig über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum ein und verreibt den Eindampfrückstand mit Ether.

Ausbeute: 83% der Theorie;

Schmelzpunkt: 170°C;

10 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 494;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 494.

15 Analog Beispiel 18 wurden folgende Verbindungen erhalten:

18.1 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-N-acetylaminomethyl-phenyl)methyliden]-2-indolinon

20 Hergestellt aus 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methyliden]-2-indolinon in trockenem Dioxan mit Acetanhydrid und etwas Eisessig (Raumtemperatur, 24 Stunden). Eindampfen im Vakuum ein und Verreiben des Eindampfrückstandes mit Ether.

Ausbeute: 88% der Theorie;

Schmelzpunkt: 186-188°C;

C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

25 Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 449;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 449.

30 18.2 3-[(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)-amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

Hergestellt aus 3-[(Z)-1-[2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O in Eisessig mit Acetanhydrid in Gegenwart von Hunig's Base.

Ausbeute: 83% der Theorie;

35 Schmelzpunkt: 285-286°C;

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Berechnet:

C 68,69; H 4,88; N 12,32;

Gefunden:

40 C 68,34; H 4,81; N 12,27;

Berechnet:

Molpeak M<sup>+</sup> = 454;

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 454.

45

## Beispiel 19

3-[(Z)-1-[4-(3-(rac-4-Aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (I) und 3-[(Z)-1-[4-(3-(rac-4-Aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (II)

50

(a) 3-[(Z)-1-(4-Brom-anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

55 Hergestellt durch Umsetzung von 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyliden)-5-nitro-2-indolinon mit 1,5 Äquivalenten 4-Bromanilin in DMF (110°C, 2 Stunden), anschließende Behandlung mit Piperidin (20°C, 0,5 Stunden) und Ausfällen mit Wasser.

Ausbeute: 92% der Theorie;

Schmelzpunkt: 300-305°C;

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

60 Berechnet:

C 57,82; H 3,23; N 9,63; Br 18,32;

Gefunden:

C 57,81; H 3,20; N 9,65; Br 18,22;

Berechnet:

65 Molpeak M<sup>+</sup> = 435/437 (1 Br);

Gefunden:

Molpeak M<sup>+</sup> = 435/437 (1 Br).



(b) (I) sind (II)

Man rührt 440 mg (1.0 mMol) der unter (a) erhaltenen 4-Bromphenyl-Verbindung, 21 mg (0.069 mMol) Tri-*o*-tolylphosphin, 5 mg (0.023 mMol) Palladium-diacetat, 185 mg (1.1 mMol) rac-1-Allyl-4-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin (Schmelzpunkt 69–70°C) und 0.35 ml (2.0 mMol) Hünig's Base in 20 ml DMF 15 Stunden bei 100°C, filtriert über Kieselgur, gießt auf Wasser, filtriert vom Niederschlag und reinigt ihn säulenchromatographisch an Kieselgel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10 : 1) als Eluens. Zuerst wird das (Z)-Isomer (I) eluiert ( $R_f = 0.50$ ), das mit Ether kristallisiert: 3-[(Z)-1-[4-(3-(rac-4-Aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon.

Ausbeute: 131 mg (91% der Theorie);

Schmelzpunkt: 170°C (Schaum);

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 523$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 523$ .

Dann wird das (E)-Isomer (II) eluiert ( $R_f = 0.43$ ), das in MeOH (+ Ether) kristallisiert.

3-[(Z)-1-[4-(3-(rac-4-Aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon.

Ausbeute: 147 mg (14% der Theorie);

Schmelzpunkt: 220–225°C;

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 523$ ;

Gefunden:

Molpeak  $M^+ = 523$ .

Analog Beispiel 19 wurden folgende Verbindungen erhalten:

19.1 3-[(Z)-1-[4-(3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (I) und 3-[(Z)-1-[4-(3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (II)

Hergestellt durch Umsetzung von 3-[(Z)-1-[4-(4-Brom-anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon mit 1.1 Äquivalenten N-Allyl-pyrrolidin-2-on, 0.07 Äquivalenten Tri-*o*-tolyl-phosphin, 0.02 Äquivalenten Palladium-diacetat und 2 Äquivalenten Hünig's Base in DMF (3 Stunden, 100°C; unter Stickstoff), Filtration über Kieselgur, Versetzen mit Wasser und Reinigung des erhaltenen Niederschlages durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (10 : 1) als Eluens.

Zuerst wird das (Z)-Isomer (I) eluiert ( $R_f = 0.63$ ):

3-[(Z)-1-[4-(3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon.

Ausbeute: 22% der Theorie;

Schmelzpunkt: 262–263°C;

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$

Berechnet:

C 69.99; H 5.03; N 11.66;

Gefunden:

C 69.50; H 5.30; N 11.45;

Berechnet:

Molpeak (M-II) $^+$  = 479;

Gefunden:

Molpeak (M-II) $^+$  = 479.

Dann wird das (E)-Isomer (II) eluiert ( $R_f = 0.41$ ):

3-[(Z)-1-[4-(3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon.

Ausbeute: 19% der Theorie;

Schmelzpunkt: 278–280°C;

$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$

Berechnet:

C 69.99; H 5.03; N 11.66;

Gefunden:

C 69.78; H 5.24; N 11.49;

Berechnet:

Molpeak (M-II) $^+$  = 479;

Gefunden:

Molpeak (M-II) $^+$  = 479.

19.2 Gemisch von 3-[(Z)-1-[4-(2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-ethen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (I) und 3-[(Z)-1-[4-(2-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-ethen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon (II)

Hergestellt durch Umsetzung von 3-[(Z)-1-[4-(4-Brom-anilino)-1-phenylmethyliden]-5-nitro mit 1.5 Äquivalenten N-

Vinylpyrrolidon-2-in, 0,07 Äquivalenten Tri-(*o*-tolyl)phosphin, 0,02 Äquivalenten Palladium-diäacetat und 2 Äquivalenten Hünig's Base in DMF (2 Stunden, 100°C), Filtration über Kieselgur, Versetzen mit Wasser und Reinigung des erhaltenen Niederschlags durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Toluol/EtOAc/EtOH (4 : 2 : 1) als Eluens.

Man erhält ein (Z/E)-Isomeren-Gemisch ( $R_f = 0,48$  und  $0,40$ ):

5 Ausbeute: 54,9% der Theorie;

Schmelzpunkt: 260-265°C;

$C_{27}H_{22}N_4O_4 \times 0,3 H_2O$

Berechnet:

C 68,71; H 4,83; N 11,87;

10 Gefunden:

C 68,72; H 5,19; N 11,68;

Berechnet:

Molpeak  $M^+ = 466$ ;

Gefunden:

15 Molpeak  $M^+ = 466$ .

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 3-{{(Z)-1-[(Indol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (2) 3-{{(Z)-1-[(1-Methyl-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- 20 (3) 3-{{(Z)-1-[(2-Azaindol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (4) 3-{{(Z)-1-[(2-Indazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (5) 3-{{(Z)-1-[(2-Oxo-indolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (6) 3-{{(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (7) 3-{{(Z)-1-[(Benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- 25 (8) 3-{{(Z)-1-[(1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (9) 3-{{(Z)-1-[(Chinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (10) 3-{{(Z)-1-[(2-Oxo-1,2-dihydro-pyrazin-7-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (11) 3-{{(Z)-1-[(Isochinolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- 30 (12) 3-{{(Z)-1-[(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (13) 3-{{(Z)-1-[(2-Ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (14) 3-{{(Z)-1-[(2-(3-Ethoxycarbonyl-propyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- 35 (15) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyano-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (16) 3-{{(Z)-1-[3-(1H-Imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (17) 3-{{(Z)-1-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-(5-yl)amino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon-hydrochlorid.
- (18) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-aminomethylphenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- 40 (19) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (20) 3-{{(Z)-1-[4-(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (21) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (22) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-thiazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (23) 3-{{(Z)-1-[4-(Imidazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- 45 (24) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (25) 3-{{(Z)-1-[3-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (26) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (27) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (28) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- 50 (29) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (30) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (31) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (32) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (33) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- 55 (34) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Tetrazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (35) 3-{{(Z)-1-[4-(Imidazol-4-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (36) 3-{{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (37) 3-{{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(1-ethenyl)anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (38) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- 60 (39) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-2-indolinon.
- (40) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluormethyl-phenyl)methyliden}-2-indolinon.
- (41) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methyliden}-2-indolinon.
- (42) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Isobutyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (43) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Pentyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- 65 (44) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Boc-imidazol-2-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (45) 3-{{(Z)-1-[4-(Imidazol-2-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (46) 3-{{(Z)-1-[4-(Imidazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.
- (47) 3-{{(Z)-1-[4-(5-Methoxycarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-in-

dolinon,

- (48) 3-{{(Z)-1-[4]-(5-Carboxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (49) 3-{{(Z)-1-[4]-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (50) 3-{{(Z)-1-[4]-(Pyrrol-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (51) 3-{{(Z)-1-[4]-(2,5-Dihydro-2,5-dioxo-pyrrol-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 5
- (52) 3-{{(Z)-1-[4]-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (53) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (54) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (55) 3-{{(Z)-1-[4]-(Imidazol-1-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (56) 3-{{(Z)-1-[4]-(3,5-Dioxo-tetrahydro-1,2,4-triazol-4-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 10
- (57) 3-{{(Z)-1-[4]-(2,4-Dioxo-imidazolin-5-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (58) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-Methyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yliden)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (59) 3-{{(Z)-1-[4]-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yliden)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 15
- (60) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (61) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-Methyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (62) 3-{{(Z)-1-[4]-(1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 20
- (63) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Imidazol-4-yl)ethen-1-yl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (64) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Imidazol-4-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (65) 3-{{(Z)-1-[3]-(1-Imidazol-4-yl)-3-propen-1-yl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (66) 3-{{(Z)-1-[3]-(1-Imidazol-4-yl)-1-propen-1-yl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 25
- (67) 3-{{(Z)-1-[3]-(1-Imidazol-4-yl)propyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (68) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-(5-Aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-propen-1-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (69) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-(5-Aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 30
- (70) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-(Pyrrolidin-1-yl)-1-propen-1-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (71) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-(Pyrrolidin-1-yl)-propyl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (72) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-propen-1-yl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (73) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (74) 3-{{(Z)-1-[3]-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-2-indolinon, 35
- (75) 3-{{(Z)-1-[3]-(1H-Imidazol-4-yl)anilino}-1-(4-trifluormethyl-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (76) 3-{{(Z)-1-[3]-(1H-Imidazol-4-yl)anilino}-1-(4-methyl-phenyl)methyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (77) 3-{{(Z)-1-[3]-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (78) 3-{{(Z)-1-[3]-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (79) 3-{{(Z)-1-[3]-(Pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 40
- (80) 3-{{(Z)-1-[3]-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (81) 3-{{(Z)-1-[3]-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/2Z)-yliden)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (82) 3-{{(Z)-1-[3]-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (83) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)ethen-1-yl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 45
- (84) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (85) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (86) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (87) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Methyl-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (88) 3-{{(Z)-1-[4]-(3-Methyl-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 50
- (89) 3-{{(Z)-1-[4]-(Pyrrolidin-2-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (90) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (91) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Acetyl-pyrrolidin-2-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,-
- (92) 3-{{(Z)-1-[4]-(Pyrrolidin-3-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (93) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 55
- (94) 3-{{(Z)-1-[4]-(1-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (95) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-5-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (96) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-3-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (97) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Oxo-pyrrolidin-4-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (98) 3-{{(Z)-1-[4]-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-3-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 60
- (99) 3-{{(Z)-1-[4]-(2,5-Dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-3-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (100) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (101) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (102) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (103) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon, 65
- (104) 3-{{(Z)-1-[4]-(2-Carboxy-pyrrolidin-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,
- (105) 3-{{(Z)-1-[4]-(Pyrazol-1-yl)methyl}anilino}-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon,

- (106) 3-{(Z)-1-[4-[(3-Oxo-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (107) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Oxo-imidazolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (108) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (109) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (110) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (111) 3-{(Z)-1-[4-[(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethylphenyl)-methyliden]-2-indolinon.  
 (112) 3-{(Z)-1-[4-[(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethylphenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (113) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (114) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (115) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (116) 3-{(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (117) 3-{(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (118) 3-{(Z)-1-[4-[(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (119) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl]anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (120) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (121) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (122) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (123) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (124) 3-{(Z)-1-[4-[(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.  
 (125) 3-{(Z)-1-[4-[(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (126) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (127) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (128) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (129) 3-{(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (130) 3-{(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (131) 3-{(Z)-1-[4-[(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (132) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl]anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (133) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (134) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (135) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (136) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (137) 3-{(Z)-1-[4-[(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.  
 (138) 3-{(Z)-1-[4-[(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (139) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Pyrrolidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (140) 3-{(Z)-1-[4-[(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.  
 (141) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (142) 3-{(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (143) 3-{(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.  
 (144) 3-{(Z)-1-[4-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden}-5-nitro-2-indolinon.

- (145) 3-[(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (146) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-yliden)methyl)anilino]-1-(4-acetylaninomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (147) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 5
- (148) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (149) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazo-1,4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 10
- (150) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.
- (151) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (152) 3-[(Z)-1-[4-(2-Pyrrolidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (153) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 15
- (154) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (155) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 20
- (156) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (157) 3-[(Z)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (158) 3-[(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 25
- (159) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-yliden)methyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (160) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 30
- (161) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (162) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (163) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon. 35
- (164) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (165) 3-[(Z)-1-[4-(2-Pyrrolidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 40
- (166) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (167) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (168) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 45
- (169) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (170) 3-[(Z)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 50
- (171) 3-[(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (172) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-yliden)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (173) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 55
- (174) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (175) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 60
- (176) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.
- (177) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (178) 3-[(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (179) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.
- (180) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon. 65

den)-5-nitro-2-indolinon.

(181) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(182) 3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(183) 3-[(Z)-1-[4-[(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(184) 3-[(Z)-1-[4-(2-[(Imidazol-4-yl)-(1 $\beta$ )-ethenyl]anilino)-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(185) 3-[(Z)-1-[4-[(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)-1 $\beta$ -(Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(186) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(187) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(188) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(189) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-aminoethyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.

(190) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-aminoethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(191) 3-[(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(192) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(193) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(194) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(195) 3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]-anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(196) 3-[(Z)-1-[4-[(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(197) 3-[(Z)-1-[4-(2-[(Imidazol-4-yl)-(1 $\beta$ )-ethenyl]anilino)-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(198) 3-[(Z)-1-[4-[(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)-1 $\beta$ -(Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(199) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(200) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(201) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(202) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.

(203) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(204) 3-[(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(205) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(206) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(207) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(208) 3-[(Z)-1-[4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]-anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(209) 3-[(Z)-1-[4-[(Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(210) 3-[(Z)-1-[4-(2-[(Imidazol-4-yl)-(1 $\beta$ )-ethenyl]anilino)-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(211) 3-[(Z)-1-[4-[(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)-1 $\beta$ -(Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(212) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(213) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(214) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(215) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.

(216) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indoli-

non.

(217) 3-((Z)-1-[4-(2-Piperidino-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(218) 3-((Z)-1-[4-(2-Methyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(219) 3-((Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(220) 3-((Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(221) 3-((Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(222) 3-((Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(223) 3-((Z)-1-[4-(2-(1-Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(224) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(225) 3-((Z)-1-[4-(2-Ethyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(226) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-III-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(227) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(228) 3-((Z)-1-[4-(III-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-2-indolinon.

(229) 3-((Z)-1-[4-(III-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(230) 3-((Z)-1-[4-(2-Acetylamino-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(231) 3-((Z)-1-[4-(2-Methyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(232) 3-((Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(233) 3-((Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(234) 3-((Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(235) 3-((Z)-1-[4-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(236) 3-((Z)-1-[4-(2-(1-Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(237) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(238) 3-((Z)-1-[4-(2-Ethyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(239) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-III-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(240) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(241) 3-((Z)-1-[4-(III-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxopyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-2-indolinon.

(242) 3-((Z)-1-[4-(III-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxopyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(243) 3-((Z)-1-[4-(2-Acetylamino-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(244) 3-((Z)-1-[4-(2-Methyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(245) 3-((Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(246) 3-((Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(247) 3-((Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(248) 3-((Z)-1-[4-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(249) 3-((Z)-1-[4-(2-(1-Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(250) 3-((Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

(251) 3-((Z)-1-[4-(2-Ethyl-III-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden)-5-

- nitro-2-indolinon.  
 (252) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (253) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 5 (254) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxopiperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-2-indolinon.  
 (255) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (256) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 10 (257) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (258) 3-{{(Z)-1-[1-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 15 (259) 3-{{(Z)-1-[1-(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (260) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (261) 3-{{(Z)-1-[4-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 20 (262) 3-{{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (263) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 25 (264) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (265) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (266) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 30 (267) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-2-indolinon.  
 (268) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (269) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 35 (270) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (271) 3-{{(Z)-1-[1-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (272) 3-{{(Z)-1-[1-(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 40 (273) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (274) 3-{{(Z)-1-[4-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 45 (275) 3-{{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (276) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (277) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 50 (278) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (279) 3-{{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 55 (280) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-2-indolinon.  
 (281) 3-{{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (282) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 60 (283) 3-{{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (284) 3-{{(Z)-1-[1-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (285) 3-{{(Z)-1-[1-(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 65 (286) 3-{{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-indolinon.  
 (287) 3-{{(Z)-1-[4-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden}}-5-nitro-2-



indolinon.

(288) 3-[(Z)-1-[4-(2-(1-imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(289) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(290) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(291) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(292) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(293) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.

(294) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(295) 3-[(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(296) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(297) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(298) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(299) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(300) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(301) 3-[(Z)-1-[4-(2-(1-imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(302) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(304) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(305) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(306) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(307) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.

(308) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(309) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(310) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(311) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(312) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(313) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(314) 3-[(Z)-1-[4-(1-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(315) 3-[(Z)-1-[4-(2-(1-imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(316) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(317) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(318) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(319) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(320) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxopyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden]-2-indolinon.

(321) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxopyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(322) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

(323) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon.

- den)-5-nitro-2-indolinon.
- (324) 3-{(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino}-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (325) 3-{(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino}-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (326) 3-{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino}-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (327) 3-{(Z)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino}-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (328) 3-{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (329) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino}-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (330) 3-{(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (331) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (332) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (333) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-2-indolinon.
- (334) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (335) 3-{(Z)-1-[4-(2-Acetyl-amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (336) 3-{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (337) 3-{(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino}-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (338) 3-{(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino}-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (339) 3-{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino}-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (340) 3-{(Z)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino}-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (341) 3-{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (342) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino}-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (343) 3-{(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (344) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (345) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (346) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-2-indolinon.
- (347) 3-{(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (348) 3-{(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (349) 3-{(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (350) 3-{(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino}-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (351) 3-{(Z)-1-[2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino}-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (352) 3-{(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino}-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (353) 3-{(Z)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino}-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (354) 3-{(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (355) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino}-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (356) 3-{(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (357) 3-{(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-acetyl-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

- (358) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (359) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-2-indolinon.
- (360) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 5
- (361) 3-[(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (362) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 10
- (363) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (364) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (365) 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 15
- (366) 3-[(Z)-1-[4-((Pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (367) 3-[(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 20
- (368) 3-[(Z)-1-[4-((1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/2Z)-yliden)methyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (369) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (370) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 25
- (371) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (372) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-2-indolinon. 30
- (373) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (374) 3-[(Z)-1-[4-(2-Piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (375) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 35
- (376) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (377) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 40
- (378) 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (379) 3-[(Z)-1-[4-((Pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (380) 3-[(Z)-1-[4-(2-(Imidazol-4-yl)(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 45
- (381) 3-[(Z)-1-[4-((1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/2Z)-yliden)methyl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (382) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 50
- (383) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (384) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (385) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-2-indolinon. 55
- (386) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (387) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 60
- (388) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (389) 3-[(Z)-1-[(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.
- (390) 3-[(Z)-1-[(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon. 65
- (391) 3-[(Z)-1-[4-((2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methyliden)]-5-nitro-2-indolinon.

- (392) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-[(3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (393) 3-[(Z)-1-[4-(2-[1-imidazol-4-yl]-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-[(3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 5 (394) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-[(3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (395) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (396) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 10 (397) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (398) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxopyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-2-indolinon.
- 15 (399) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxopyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (400) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (401) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 20 (402) 3-[(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (403) 3-[(Z)-1-[1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 25 (404) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (405) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (406) 3-[(Z)-1-[4-(2-[1-imidazol-4-yl]-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 30 (407) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (408) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 35 (409) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (410) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (411) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxopiperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-2-indolinon.
- 40 (412) 3-[(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxopiperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (413) 3-[(Z)-1-[4-(2-Acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 45 (414) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (415) 3-[(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (416) 3-[(Z)-1-[1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yl]amino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 50 (417) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (418) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 55 (419) 3-[(Z)-1-[4-(2-[1-imidazol-4-yl]-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (420) 3-[(Z)-1-[4-(1-Methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(1/Z)-yliden)methyl]anilino]-1-(4-[(3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl]-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (421) 3-[(Z)-1-[4-(2-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-[(2-oxo-piperidino)-ethyl]-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 60 (422) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (423) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-methoxy-phenyl)methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (424) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-fluorphenyl)methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (425) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-chlorphenyl)methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- 65 (426) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-(4-bromphenyl)methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (427) 3-[(Z)-1-[4-[1-imidazol-4-yl]anilino]-1-(4-methyl-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (428) 3-[(Z)-1-[4-[1-imidazol-4-yl]anilino]-1-(4-methoxy-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.
- (429) 3-[(Z)-1-[4-[1-imidazol-4-yl]anilino]-1-(4-fluor-phenyl)-methyliden)-5-nitro-2-indolinon.

- (430) 3-[(Z)-1-[4-(Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-chlor-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (431) 3-[(Z)-1-[4-(Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-brom-phenyl)-methyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (432) 3-[(Z)-1-[4,4-Dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-6-yl)-amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,  
 (433) 3-[(Z)-1-[4,4-Dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yl)-amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon.

## Beispiel 20

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml 10

Zusammensetzung: 15  
 Wirkstoff: 75,0 mg  
 Mannitol: 50,0 mg  
 Wasser für Injektionszwecke: ad 10,0 ml

Herstellung: 20  
 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

## Beispiel 21

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung: 25  
 Wirkstoff: 35,0 mg  
 Mannitol: 100,0 mg  
 Wasser für Injektionszwecke: ad 2,0 ml

Herstellung: 30  
 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

## Beispiel 22

Tablette mit 50 mg Wirkstoff 35

Zusammensetzung:  
 (1) Wirkstoff 50,0 mg 40  
 (2) Milchzucker 98,0 mg  
 (3) Maisstärke 50,0 mg  
 (4) Polyvinylpyrrolidon 15,0 mg  
 (5) Magnesiumstearat 2,0 mg  
 215,0 mg 45

Herstellung: 50  
 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

## Beispiel 23

Tablette mit 350 mg Wirkstoff 55

Zusammensetzung:  
 (1) Wirkstoff 350,0 mg 60  
 (2) Milchzucker 136,0 mg  
 (3) Maisstärke 80,0 mg  
 (4) Polyvinylpyrrolidon 30,0 mg  
 (5) Magnesiumstearat 4,0 mg  
 600,0 mg 65

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

5

#### Beispiel 24

#### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	50,0 mg
15 (4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	160,0 mg

Herstellung:

20 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

#### Beispiel 25

25 Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
30 (2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	430,0 mg

35

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

40

#### Beispiel 26

#### Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

45 Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
50	2000,0 mg

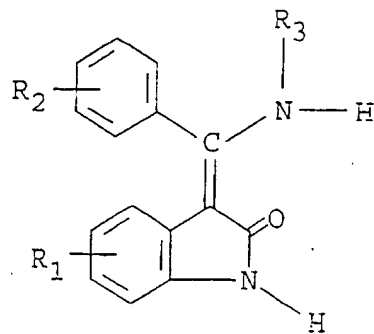
Herstellung:

55 Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

#### Patentansprüche

60 1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel

65



(I),

in der

R<sub>1</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino- oder Benzyloxycarbonylamino-Gruppe,

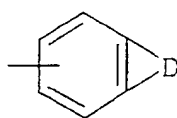
R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Nitro- oder Amino-Gruppe,

eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Amino-, Phthalimido-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>3-4</sub>-Alkenylamino-, Benzylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>2-6</sub>-Alkylidenimino-, Di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-benzylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino-, Benzyloxycarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, α-Oxo-C<sub>3-6</sub>-alkylidenimino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-benzylamino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-benzylamino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-benzylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carboxy-, Cyano- oder Amidino-carbonylgruppe substituiert ist,

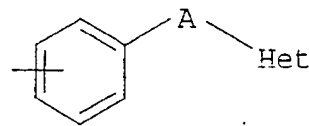
eine C<sub>2-5</sub>-Alkenylgruppe, die durch eine phthalimido-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino-, Benzyloxycarbonylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, α-Oxo-C<sub>3-6</sub>-alkylidenimino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl)-N-benzylamino-, N-((C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl)-N-benzylamino-, N-Benzyloxycarbonyl-N-benzylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Carboxy-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Allylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-5</sub>-Alkylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino-, C<sub>3-4</sub>-Alkenylamino-, Benzylamino-, Di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>2-6</sub>-Alkylidenimino-, Di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino-, N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino- oder N-(C<sub>1-5</sub>-Alkyl)-N-benzylaminogruppe substituiert ist, und

R<sub>3</sub> eine Gruppe der Formeln



oder



in denen

A eine Bindung, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyliden-, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkyliden-Gruppe darstellen, wobei ein Wasserstoffatom, das im Rest Het an das Kohlenstoffatom der Verknüpfungsstelle gebunden ist, zusammen mit einem α-ständigen Wasserstoffatom des Restes A auch durch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ersetzt sein kann,

D eine -CH=CH-NR<sub>3</sub>-, -CH=N-NR<sub>3</sub>-, -N=CH-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-CO-NR<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>3</sub>-, -CO-NR<sub>3</sub>-CO-, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-, -CH=CH-CH=N-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-, -CH=CH-N=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH-, -CH=CH-CO-NH-, -NR<sub>3</sub>-CO-CH=CH- oder -(R<sub>3</sub>(R<sub>3</sub>))-CO-NR<sub>3</sub>-CO-Brücke, wobei

R<sub>3</sub> und R<sub>3</sub> die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkyl- oder Benzyloxycarbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkylgruppe und

R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoyl-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellen, und

Het einen 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring außerdem durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkanoylamino-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonylamino- oder Benzyloxycarbonylamino-Gruppe und außerdem noch durch eine weitere C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann,

einen 5-gliedrigen dihydrierten heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring außerdem durch eine oder zwei C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppen substituiert sein und eine Carbonylgruppe enthalten kann und zusätzlich an einem Ringstickstoffatom durch eine (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

einen 5-gliedrigen tetrahydrierten heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppen, durch eine Carboxy-, (C<sub>1-5</sub>-Alkoxy)carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann und außerdem eine oder zwei Carbonylgruppen enthalten kann,

einen 5-gliedrigen tetrahydrierten heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel-

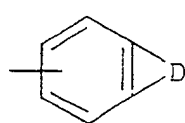
oder Stickstoffatom enthält, wobei der vorstehend erwähnte Ring zusätzlich durch eine oder zwei  $C_{1-5}$ -Alkylgruppen substituiert sein und eine oder zwei Carbonylgruppen enthalten kann, eine Tetrazolyl- oder Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-yl-Gruppe darstellen, bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der  $R_1$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Nitro-, Amino-,  $C_{1-4}$ -Alkanoylamino-, ( $C_{1-5}$ -Alkoxy)carbonylamino- oder Benzyloxy-carbonylamino-Gruppe,

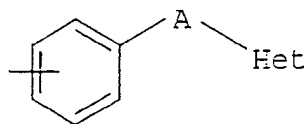
$R_2$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Nitro- oder Amino-Gruppe,

eine  $C_{1-2}$ -Alkylgruppe, die durch eine Amino-, Phthalimido-,  $C_{1-2}$ -Alkylamino-, Di-( $C_{1-2}$ -alkyl)-amino-,  $C_{2-6}$ -Alkylamino-,  $C_{1-2}$ -Alkanoylamino-, ( $C_{1-5}$ -Alkoxy)carbonylamino-, Benzyloxy-carbonylamino-, N-( $C_{1-2}$ -Alkanoyl)-N-( $C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, N-( $C_{1-5}$ -Alkoxy-carbonyl)-N-( $C_{1-2}$ -alkyl)-amino-,  $\alpha$ -Oxo- $C_{3-6}$ -alkylenimino-, N-Benzyloxy-carbonyl-N-( $C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, ( $C_{1-5}$ -Alkoxy)carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Carboxy-, Cyano- oder Aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine Alkylgruppe, die in 3-Stellung durch eine  $C_{2-6}$ -Alkyl- oder  $\alpha$ -Oxo- $C_{3-6}$ -alkyleniminogruppe substituiert ist,  $R_3$  eine Gruppe der Formeln



oder



in denen

D und Het wie vorstehend erwähnt definiert sind und A eine Bindung, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyliden-,  $C_{2-3}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-3}$ -Alkenyliden-Gruppe darstellen, wobei ein Wasserstoffatom, das im Rest Het an das Kohlenstoffatom der Verknüpfungsstelle gebunden ist, zusammen mit einem  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatom des Restes A auch durch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung ersetzt sein kann, darstellen, bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Nitrogruppe,

$R_2$  ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyano-, Aminomethyl-, Aminoethyl- oder Phthalimidogruppe, eine Methyl- oder Ethylgruppe, die jeweils durch eine Methylanino-, Dimethylanino-, Ethylanino-, Diethylanino-, pyrrolidino-, Piperidino-,  $\alpha$ -Oxo-pyrrolidino-,  $\alpha$ -Oxo-piperidino-, Acetylanino-, Methoxycarbonylanino-, Ethoxycarbonylanino-, Benzyloxy-carbonylanino-, N-Acetyl-N-methylanino-, N-Methoxycarbonyl-N-methyl-amino-, N-Ethoxycarbonyl-N-methyl-amino-, N-Benzyloxy-carbonyl-N-methyl-aminoethyl-Gruppe substituiert sind,

$R_3$  eine 1-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-6-yl-, 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-, 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl-, 2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl-, 2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl-, 4-(Imidazol-2-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenyl-, 4-(Imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(4-Methyl-imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(2-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Ethyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Acetylaminoimidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Acetylamino-5-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, 4-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yl)methyl]-phenyl-, 4-[(2,4-Dioxoimidazolidin-5-yliden)methyl]-phenyl-, 4-[(Imidazol-4-yl)methyl]-phenyl-, 4-[(Imidazol-5-yl)methyl]-phenyl-, 4-[(1-Pyrrolidinyl)methyl]-phenyl-, 4-[2-(Imidazol-4(5)-yl)ethyl]-phenyl-, 4-[2-(Imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl- oder 4-[2-(Imidazol-5-yl)ethenyl]-phenylgruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder in 5-Stellung eine Nitrogruppe,

$R_2$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,

$R_3$  eine 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-phenyl-, 4-(Imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(Imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(1-Methyl-imidazol-5-yl)-phenyl-, 4-(2-Methyl-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-(2-Acetylamino-imidazol-4-yl)-phenyl-, 4-[(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yliden)methyl]-phenyl-, 4-[(1-pyrrolidinyl)-methyl]-phenyl-, 4-[2-(Imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-6-yl-Gruppe bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

5. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

(a) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-2-indolinon,

(b) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(c) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluor-methyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(d) 3-[(Z)-1-[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(e) 3-[(Z)-1-[4-(2,4-Dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(f) 3-[(Z)-1-[4-(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(g) 3-[(Z)-1-[4-(1-Pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon,

(h) 3-[(Z)-1-[1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyliden]-5-nitro-2-indolinon

und deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

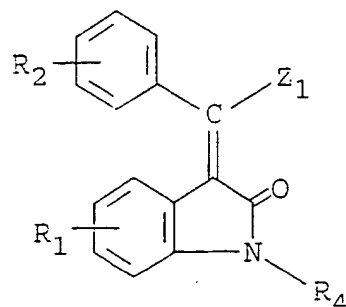
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.



8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anormalen Zellproliferationen geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß  
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

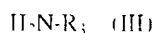
in der

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe und

Z<sub>1</sub> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel

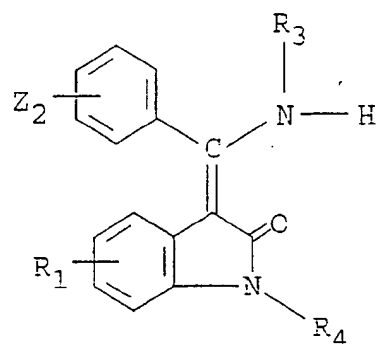


in der

R<sub>3</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe abgespalten wird, oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine der für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Alkenyl- oder Allylreste darstellt,

eine Halogenphenyl-Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

in der

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

Z<sub>2</sub> ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt,

mit einem Alken der allgemeinen Formel



in der

R<sub>2</sub>' einen der für R<sub>2</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten substituierten Alkenylreste darstellt, in Gegenwart eines geeigneten Edelmetallhaltigen Katalysators umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe abgespalten wird, oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylengruppe darstellt, eine Halogenphenyl-Verbindung der allgemeinen Formel

10

15

20

25

30

35

40

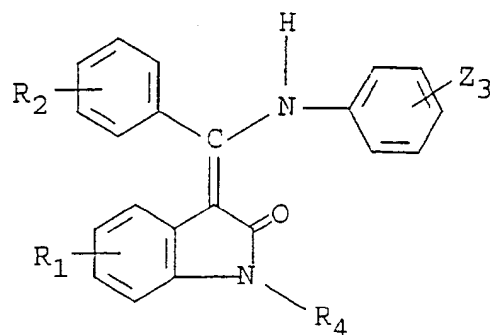
45

50

55

60

65

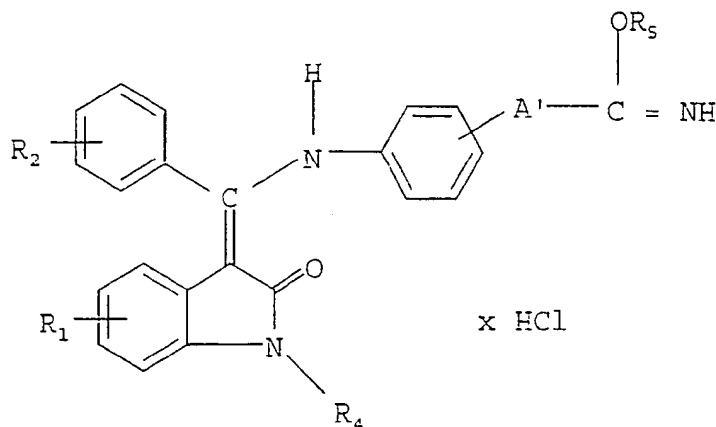


(VI),

in der  
 $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und  
 $Z_3$  ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt,  
 mit einem Alken der allgemeinen Formel

II A' Het (VII)

in der  
 Het wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und A' eine  $C_{2-4}$ -Alkenylengruppe darstellt, in Gegen-  
 wart eines geeigneten Edelmetall-haltigen Katalysators umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine  
 verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe abgespalten wird, oder  
 d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Bindung oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylen-  
 gruppe und Het eine der für Het in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gegebenenfalls mono- oder disubstitu-  
 ierten (4,5-Dihydro-imidazol-2-yl)-Gruppen darstellen,  
 eine Iminoether-phenyl-Verbindung der allgemeinen Formel



(VIII),

x HCl

in der  
 $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,  
 A' eine Bindung oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylengruppe und  
 $R_5$  eine Alkylgruppe darstellen,

mit einem Ethylendiamin, das an einem der Stickstoff- oder Kohlenstoffatome oder an einem der Stickstoffatome  
 und an einem der Kohlenstoffatome durch eine  $C_{5-}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, umgesetzt und erforderli-  
 chenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom einer Lactamgruppe abgespalten wird  
 und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine (Imidazol[1,2-  
 a]pyrimidin-2-yl)phenylgruppe darstellt, mittels Hydrazinolyse in eine entsprechende (2-Amino-imidazol-4(5)-  
 yl)phenylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen phthalimidoest enthält, mittels Hydrazino-  
 lyse in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Cyano-, Cyanoalkyl- oder Cyanoalkenyl-  
 gruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethyl- oder Aminoalkylverbindung übergeführt  
 wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Cyano-, Cyanoalkyl- oder Cyanoalkenyl-  
 gruppe darstellt, mittels Hydratisierung in eine entsprechende Aminocarbonyl-, Aminocarbonylalkyl- oder Amino-  
 carbonylalkenyl-Verbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Alkenylengruppe enthält, mittels Reduktion  
 in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine Alkenylengruppe enthält, mittels Reduktion

in eine entsprechende Alkylenverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine der für  $R_3$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnte  
 (Aminoimidazolyl)phenylgruppe darstellt, die durch eine Alkanoyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituiert ist,  
 mittels Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende unsubstituierte Verbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  eine der für  $R_3$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnte  
 unsubstituierten (Aminoimidazolyl)phenylgruppe darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbin- 5  
 dung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen der für  $R_2$  in den Ansprüchen 1 bis 5 er-  
 wählten Reste darstellt, die eine Amino-, Alkylamino-, Alkenylamino- oder Benzylaminogruppe enthalten, mittels  
 Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in 10  
 eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine Aminogruppe darstellt, mittels durch Acylie-  
 rung in die entsprechende Acylverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Alkenylen-, Alkylden- oder Alkenylden- 15  
 gruppe darstellt, mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende Alkylenverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  einen Phthalimidorest darstellt, der durch eine  
 ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonyl- $C_1$ -5-alkyl- oder Benzyloxycarbonyl- $C_1$ -5-alkylgruppe substituiert ist, mittels Acidolyse  
 oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen Alkoxy-carbonyl- oder Benzyloxycarbonyl- 20  
 rest enthält, mittels Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird,  
 oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  einen acylierten Aminoalkylrest darstellte mittels  
 Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Aminoalkylverbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  oder/und  $R_2$  ein Halogenatom darstellen, mittels 25  
 katalytischer Hydrierung in eine entsprechende dehalogenierte Verbindung übergeführt werden, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  einen 2-Boc-, 2-Z- oder 2-Benzyl-1,2,3,4-tetrahy-  
 droisochinolinyll-Rest darstellt, mittels Hydrolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende 1,2,3,4-Tetrahydroiso-  
 chinolinyll-Verbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_3$  einen 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolylrest darstellt, 30  
 mittels Acylierung in eine entsprechende 2-Acyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyll-Verbindung übergeführt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het eine der für Het in den Ansprüchen 1 bis 5 er-  
 wählten Gruppen darstellt, die an einem Ringstickstoffatom durch eine ( $C_1$ -5-Alkoxy)carbonyl- oder Benzylox-  
 ycarbonylgruppe substituiert ist, mittels Acidolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende NH-Verbindung  
 übergeführt wird, und 35  
 erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest ab-  
 gespalten wird, oder  
 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufge-  
 trennt wird, oder  
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwen- 40  
 dung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, überge-  
 führt wird.

45

50

55

60

65

- Leerseite -

S018-547aus1

Boehringer Ingelheim Pharma KG

Case 5/1236-FL

D-55216 INGELHEIM

5

New substituted indolinones, their preparation and their  
use as pharmaceutical compositions

---

10 The cell division cycle is one of the most fundamental  
biological processes, which ensures the controlled  
production of cells with specialised functions. The  
progression through the eukaryotic cell cycle is  
controlled by the sequential formation, activation and  
15 inactivation of a whole series of protein-serine/threonine  
kinases, so-called cycline-dependent kinases (CDKs;  
cycline-dependent kinases) (cf. M. Peter et al. in Cell  
79, 181-184 (1994) and G.F. Draetta in Cell Biology 6,  
842-846 (1994)). Each CDK obviously phosphorylates  
20 specific substrates and coordinates the changes which  
occur during a specific transition status of the cell  
cycle. Because of the central role of the CDKs, vigorous  
attempts have been made to clarify and understand their  
regulation. In the mean time, some mechanisms have been  
25 identified. Thus, essential subunits are only accessible  
during the corresponding period of the cell cycle because  
of the synthesis and breakdown control of cycline.  
Moreover, some CDK/cycline complexes are inhibited by the  
binding of small protein inhibitors (cycline-dependent  
30 kinase inhibitors), whose presence is also strictly  
controlled. Furthermore, the CDK activities are  
translationally regulated by reversible phosphorylation of  
their catalytic subunits (cf. C. Hutchinson and D.M.  
Glover (Editors) in Cell Cycle Control, IRL Press, London,  
35 1994).

The primary regulator of the CDK activity is the associated cycline subunit. Cyclines, which were originally defined as proteins, the concentrations of which oscillate during the cell cycle, are now - more  
5 accurately - defined as a family of structurally related proteins which bind and activate CDK-catalytic subunits. For example, CDK1 interacts with cycline B and with cycline A; CDK2 with cycline E and cycline A; CDK4 and CDK6 with D-cyclines; and CDK7 with cycline H. The cycline  
10 function is primarily controlled by changes in the cycline concentrations which increase characteristically when the cell is in a certain state: cycline E during the G1/S phase; cycline A during the S phase; cycline B during the G2/M phase. D-cyclines and cycline H are exceptions in  
15 this respect as their concentrations are relatively constant during the entire cell cycle.

The D-cyclines and cycline E and cycline A are primarily responsible for the progression through the G1 to the S  
20 phase of the cell cycle. Growth hormones, steroid hormones, the activation of ras, and other mitogenic stimuli induce an increase in the concentration of D-cyclines and/or cycline E and thereby initiate the progression of the cell through the G1 to the S phase. A  
25 substrate for cycline D/CDK4 or cycline D/CDK6 is the retinoblastoma gene product (pRB). The retinoblastoma gene in turn is a tumour suppressor gene which controls the cell proliferation. pRB - in the hypophosphorylated form - is normally bound to the transcription factor E<sub>2</sub>F, which  
30 is inactive in this complex. Hyperphosphorylation of pRB by CDKs releases E<sub>2</sub>F and induces transcription. A key role in cell growth is played by the cycline D/CDK4 or /CDK6 complex. There are increasingly indications that D-cyclines (D1 and D2) are obviously highly involved in the  
35 genesis of tumours (cf. L.H. Hartwell et al. in Science 266, 1821-1828 (1994)). The molecular mechanisms which

underlie the proto-oncogenic properties of cycline D1 include chromosomal rearrangements (in parathyroid adenoma and B-cell lymphoma) and amplification of the chromosomal band 11q13, which has been reported for various types of cancer (including breast, head, neck and liver tumours) (cf. C. Gillett et al. in Cancer Research 54, 1812-1817 (1994) and T. Callender et al. in Cancer 74, 152-158 (1994)). It is assumed that the overall result of these genetic changes is an ectopic or abnormally heightened expression of the cycline D1 protein, which may possibly contribute to excessive cell divisions and unregulated tumour growth.

Another major mechanism of CDK regulation involves a family of different proteins, so-called cycline-dependent kinase inhibitors (CKIs) which bind and inhibit cycline/CDK complexes (cf. G. Peters in Nature 371, 204-205 (1994)). The chief (mammalian) CKIs fall into two categories: (1): p21 (CIP1/WAF1/-CAP20/SD1), p27 (KIP1) and p57 (KIP2) are related proteins with a preference for cycline/CDK2 and cycline/CDK4 complexes; (2) p16<sup>INK4</sup>, p15<sup>INK4B</sup>, p18<sup>INK4C</sup> and p19<sup>INK4D</sup> are closely related CKIs with a specificity for CDK4 and/or CDK6. p21 primarily regulates transcription. p21 transcription is induced by the tumour-suppressor gene p53, a transcriptional regulator which mediates the stopping of the cell cycle after DNA damage or in senescence. Basal concentrations of p21 may possibly constitute a threshold which has to be crossed before complexes can become active. Transcriptional control may possibly also be important for p15<sup>INK4B</sup>, the expression of which is greatly increased when treated with the negative growth factor TGF $\beta$ . An additional effect of TGF $\beta$  is obviously the release of p27, which is established in a heat-sensitive compartment. p27 is probably also involved in the effects of positive growth factors. For example, interleukin-2 stimulation

appears to induce a fall in the concentration of p27 and as a result the proliferation of T-cells.

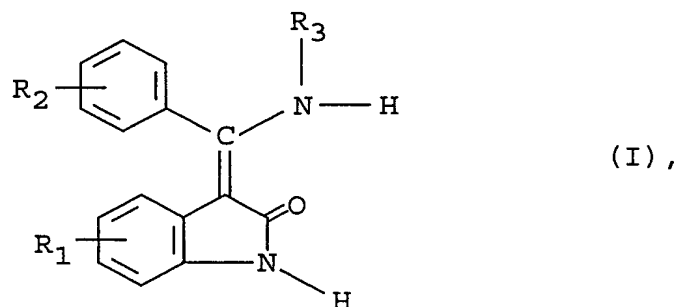
Very recent studies have frequently shown an allelic loss  
5 at chromosome 9 in a number of human carcinomas (e.g. melanoma, head and neck squamous cell cancer, lung cancer, pancreatic adeno-Ca, breast cancer and nasopharyngeal-Ca) (cf. A. Kamb et al. in Science 264, 436-440 (1994); C. J. Hussussian et al. in Nature Genetics 8, 15-21 (1994); C.  
10 Caldas et al. in Cancer Nature Genetics 8, 27-32 (1994); T. Mori et al. in Cancer Research 54, 3396-3397 (1994) and A. Okamoto et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 11045-11049 (1994)). The loss of chromosome 9p21-22 is of particular interest. In this region, where a tumour  
15 suppressor gene is presumed to be, there is a gene bearing the name CDKN2 (MTS1, Multiple Tumour Suppressor Gene 1), which codes a p16 protein. As already mentioned above, the p16 protein binds to CDK4 and CDK6 and thus inhibits their interaction with D-cyclines. Damage or mutations in the  
20 p16 gene may possibly influence the relative balance of functional p16 and cycline D, leading to unregulated CDK activity and abnormal cell growth. The very recent observations that p16 damage, inactivation by gene silencing and/or mutations very frequently occur in many  
25 tumour cells, indicate that p16 plays a key role in suppressing the development of various human carcinomas (cf. G.I. Shapiro et al. in Cancer Research 55, 6200-6209 (1995)).

30 Deregulated CDK activity may also be the consequence of: (a) mutation or excessive expression of the kinase; (b) induced expression, overexpression or delayed breakdown of cyclines; (c) functional inactivation of CKIs by gene silencing, damage or mutation; or (d) a combination of  
35 these phenomena. The result of these deviations is a deregulated cell cycle with deregulated cell division,



which causes various illnesses or contributes to their progress.

It has now been found that the new substituted indolinones  
5 of general formula



the isomers thereof, the salts thereof, particularly their  
physiologically acceptable salts, have valuable  
10 pharmacological properties, particularly an inhibiting  
effect on various kinases, particularly on complexes of  
CDKs (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9)  
with their specific cyclins (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E,  
F, G1, G2, H, I and K) and on viral cyclin (cf. L.  
15 Mengtao et al. in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)).

The present invention thus relates to the compounds of the  
above general formula I, the isomers thereof, the salts  
thereof, particularly the physiologically acceptable salts  
20 thereof, pharmaceutical compositions containing these  
compounds, their use and processes for preparing them.

In the above general formula I

25 R<sub>1</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or  
iodine atom, a nitro, amino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino,  
(C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino or benzyloxycarbonylamino  
group,

R<sub>2</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C<sub>1-5</sub>-alkyl, trifluoromethyl, cyano, aminocarbonyl, nitro or amino group,

- 5 a C<sub>1-5</sub>-alkyl group, which is substituted by an amino, phthalimido, C<sub>1-5</sub>-alkylamino, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino, C<sub>3-4</sub>-alkenylamino, benzylamino, di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, C<sub>2-6</sub>-alkyleneimino, di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino, N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino, N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-
- 10 N-benzylamino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-
- 15 amino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-benzylamino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-benzylamino,
- 20 N-benzyloxycarbonyl-N-benzylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl, benzyloxycarbonyl, carboxy, cyano, amidinocarbonyl or imidazolyl group,

- a C<sub>2-5</sub>-alkenyl group, which is substituted by a
- 25 phthalimido, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-
- 30 amino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,

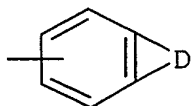
N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-benzylamino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)-carbonyl)-N-benzylamino, N-benzyloxycarbonyl-N-benzylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl, benzyloxycarbonyl, carboxy, cyano or aminocarbonyl group, or

5

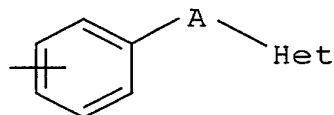
an allyl group which is substituted in the 3-position by an amino, C<sub>1-5</sub>-alkylamino, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino, C<sub>3-4</sub>-alkenylamino, benzylamino, di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, C<sub>2-6</sub>-alkyleneimino, di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino,

10 N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino or N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-N-benzylamino group, and

R<sub>3</sub> denotes a group of the formulae



or



15

wherein

A denotes a bond, a C<sub>1-4</sub>-alkylene, C<sub>1-4</sub>-alkylidene, C<sub>2-4</sub>-alkenylene or C<sub>2-4</sub>-alkenylidene group, whilst a hydrogen atom which is bound to the carbon atom of the binding site in the group Het, together with a hydrogen atom of the group A in the α-position, may also be replaced by another carbon-carbon bond,

20

D denotes a -CH=CH-NR<sub>a</sub>, -CH=N-NR<sub>a</sub>, -N=CH-NR<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>-CO-NR<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>a</sub>, -CO-NR<sub>c</sub>-CO, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>, -CH=CH-CH=N, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>d</sub>, -CH=CH-N=CH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>d</sub>-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH, -CH=CH-CO-NH, -NR<sub>a</sub>-CO-CH=N or -(R<sub>a</sub>CR<sub>b</sub>)-CO-NR<sub>a</sub>-CO bridge,

25

30

whilst

R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub>, which may be identical or different, each denote a hydrogen atom or a methyl group,

5 R<sub>c</sub> denotes a hydrogen atom, a (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkyl or benzyloxycarbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkyl group and

10 R<sub>d</sub> denotes a hydrogen atom, a C<sub>1-5</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkanoyl, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or benzyloxycarbonyl group, and

15 Het denotes a 5-membered heteroaromatic ring which contains a nitrogen atom or a nitrogen atom and an oxygen, sulphur or nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may also be substituted by a C<sub>1-5</sub>-alkyl, C<sub>5-7</sub>-cycloalkyl, phenyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, amino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino or benzyloxycarbonylamino group and also by a further C<sub>1-5</sub>-alkyl group,

20 a 5-membered dihydrogenated heteroaromatic ring which contains a nitrogen atom or a nitrogen atom and an oxygen, sulphur or nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may also be substituted by one or two C<sub>1-5</sub>-alkyl groups and may contain a carbonyl group  
25 and additionally may be substituted at a cyclic nitrogen atom by a (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or benzyloxycarbonyl group,

30 a 5-membered tetrahydrogenated heteroaromatic ring, which contains a nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may additionally be substituted by one or two C<sub>1-5</sub>-alkyl groups, by a hydroxy, carboxy, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or aminocarbonyl group and may also contain one or two carbonyl groups,

35

a 5-membered tetrahydrogenated heteroaromatic ring which contains a nitrogen atom and an oxygen, sulphur or nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may additionally be substituted by one or two C<sub>1-5</sub>-alkyl groups and may contain one or two carbonyl groups,

a tetrazolyl or imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.

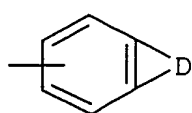
Preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R<sub>1</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a nitro, amino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino or benzyloxycarbonylamino group,

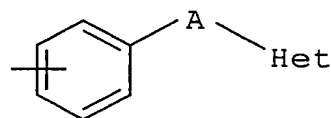
R<sub>2</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, a methyl, trifluoromethyl, cyano, aminocarbonyl, nitro or amino group,

a C<sub>1-2</sub>-alkyl group, which is substituted by an amino, phthalimido, C<sub>1-2</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino, C<sub>2-6</sub>-alkyleneamino, C<sub>1-2</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-2</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino, α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl, benzyloxycarbonyl, carboxy, cyano, aminocarbonyl or imidazolyl group, or

an allyl group which is substituted in the 3 position by a C<sub>2-6</sub>-alkylene or α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino group, R<sub>3</sub> denotes a group of the formulae



or



wherein D and Het are as hereinbefore defined and A denotes a bond, a C<sub>1-3</sub>-alkylene, C<sub>1-3</sub>-alkylidene, C<sub>2-3</sub>-alkenylene or C<sub>2-3</sub>-alkenylidene group, whilst a hydrogen atom which is bound to the carbon atom of the binding site in the group Het, together with a hydrogen atom of the group A in the  $\alpha$ -position, may also be replaced by another carbon-carbon bond,

the isomers and the salts thereof.

Particularly preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R<sub>1</sub> denotes a hydrogen atom or a nitro group,

R<sub>2</sub> denotes a hydrogen or chlorine atom, a methyl, trifluoromethyl, cyano, aminomethyl, aminoethyl or phthalimido group, a methyl or ethyl group each of which is substituted by a methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, pyrrolidino, piperidino,  $\alpha$ -oxo-pyrrolidino,  $\alpha$ -oxo-piperidino, acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-acetyl-N-methylamino, N-methoxycarbonyl-N-methyl-amino, N-ethoxycarbonyl-N-methyl-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl, 2-(N-benzyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-ethyl or imidazolyl group,

R<sub>3</sub> denotes a 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl, 2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl,

4-(imidazol-2-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-2-yl)-phenyl, 4-(imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(5-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(4-methyl-imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(2-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-ethyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-acetylamino-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-acetylamino-5-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, 4-[(2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]-phenyl, 4-[(2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl]-phenyl, 4-[(imidazol-4-yl)methyl]-phenyl, 4-[(imidazol-5-yl)methyl]-phenyl, 4-[(1-pyrrolidinyl)methyl]-phenyl, 4-[2-(imidazol-4(5)-yl)ethyl]-phenyl, 4-[2-(imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl or 4-[2-(imidazol-5-yl)ethenyl]-phenyl group,

the isomers and the salts thereof.

Most particularly preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R<sub>1</sub> denotes a hydrogen atom or in the 5-position a nitro group,

R<sub>2</sub> denotes a hydrogen atom, a methyl or trifluoromethyl group,

R<sub>3</sub> denotes a 4-(1-methyl-imidazol-2-yl)-phenyl, 4-(imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(2-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-acetylamino-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-[(2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl]-phenyl, 4-[(1-pyrrolidinyl)-methyl]-phenyl, 4-[2-(imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl or 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl group,

the isomers and the salts thereof.

The following are mentioned as examples of particularly preferred compounds:

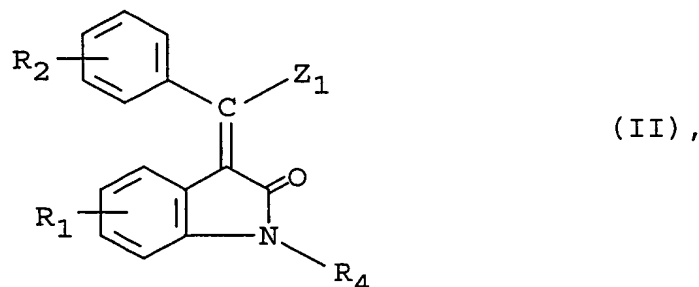
- 5 (a) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,
- (b) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 10 (c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 15 (d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (e) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20 (f) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (g) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and
- 25 (h) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone
- 30 and the salts thereof.

According to the invention the new compounds are obtained for example by the following methods known in principle from the literature:

35

a. reacting a compound of general formula





wherein

$R_1$  and  $R_2$  are as hereinbefore defined,

$R_4$  denotes a hydrogen atom or a protecting group for the  
5 nitrogen atom of the lactam group and

$Z_1$  denotes a halogen atom, a hydroxy, alkoxy or aralkoxy  
group, e.g. a chlorine or bromine atom, a methoxy, ethoxy  
or benzyloxy group,

10

with an amine of general formula



15 wherein

$R_3$  is as hereinbefore defined,

and subsequently, if necessary, cleaving any protecting  
group used for the nitrogen atom of the lactam group.

20 A suitable protecting group for the nitrogen atom of the  
lactam group might be for example an acetyl, benzoyl,  
ethoxycarbonyl, tert.butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl  
group.

25 The reaction is conveniently carried out in a solvent such  
as dimethylformamide, toluene, acetonitrile,  
tetrahydrofuran, dimethylsulphoxide, methylene chloride or  
mixtures thereof, optionally in the presence of an inert  
base such as triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine or  
30 sodium hydrogen carbonate at temperatures between 25 and

175°C, whilst any protecting group used can be cleaved simultaneously by transamidation.

5 If  $Z_1$  in a compound of general formula II denotes a halogen atom, the reaction is preferably carried out in the presence of an inert base at temperatures between 25 and 120°C.

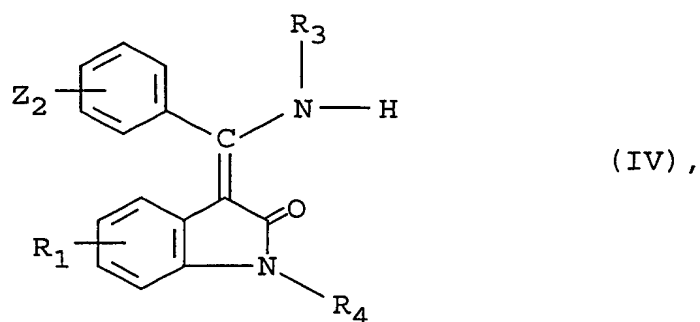
10 If  $Z_1$  in a compound of general formula II denotes a hydroxy, alkoxy or aralkoxy group, the reaction is preferably carried out at temperatures between 80 and 150°C.

15 If any protecting group used subsequently has to be cleaved, this is conveniently carried out either hydrolytically in an aqueous or alcoholic solvent, e.g. in methanol/water, ethanol/water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water, dioxane/water, dimethylformamide/water, methanol or ethanol in the  
20 presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C,

25 or advantageously by transamidation with a primary or secondary organic base such as methylamine, butylamine, dimethylamine or piperidine in a solvent such as methanol, ethanol, dimethylformamide and mixtures thereof or in an excess of the amine used at temperatures between 0 and  
30 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

b. In order to prepare a compound of general formula I wherein  $R_2$  represents one of the alkenyl or allyl groups mentioned for  $R_2$  hereinbefore:

35 reacting a halophenyl compound of general formula



wherein

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are as hereinbefore defined and

5 Z<sub>2</sub> denotes a chlorine, bromine or iodine atom,

with an alkene of general formula



10

wherein

R<sub>2</sub>' represents one of the substituted alkenyl groups mentioned for R<sub>2</sub> hereinbefore, in the presence of a suitable catalyst containing a noble metal and subsequently, if necessary, cleaving any protecting group used for the nitrogen atom of the lactam group..

15

Suitable noble metal catalysts are preferably palladium-containing catalysts such as palladium-diacetate or palladium dichloride, particularly the complexes thereof with triphenylphosphine or tri-(o-toluene)-phosphine, optionally in the presence of activators such as tetraphenylphosphonium chloride or bromide and N,N-dimethylglycine.

20

25

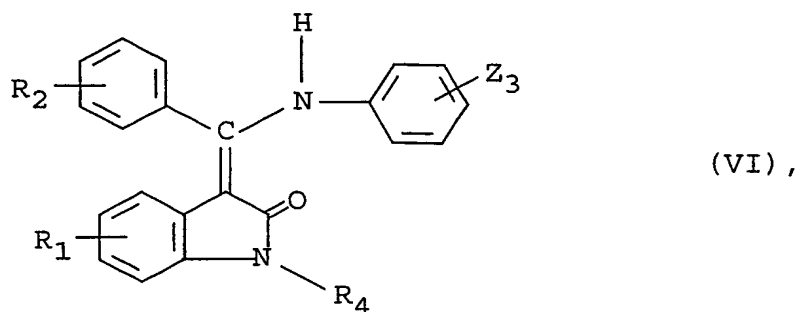
The Heck reaction is conveniently carried out under a protective gas, e.g. under nitrogen or argon, optionally in a pressure vessel and expediently in a solvent such as acetonitrile, dimethylformamide or N-methyl-pyrrolidin-2-

one at temperatures between 20 and 180°C, preferably at temperatures between 80 and 150°C.

- If any protecting group used subsequently has to be  
5 cleaved, this is conveniently carried out either hydro-  
lytically in an aqueous or alcoholic solvent, e.g. in  
methanol/water, ethanol/water, isopropanol/water,  
tetrahydrofuran/water, dioxane/water,  
dimethylformamide/water, methanol or ethanol in the  
10 presence of an alkali metal base such as lithium  
hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide or sodium  
acetate at temperatures between 0 and 100°C, preferably at  
temperatures between 10 and 50°C,  
15 or advantageously by transamidation with a primary or  
secondary organic base such as methylamine, butylamine,  
dimethylamine or piperidine in a solvent such as methanol,  
ethanol, dimethylformamide and mixtures thereof or in an  
excess of the amine used at temperatures between 0 and  
20 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

c. In order to prepare a compound of general formula I,  
wherein A denotes a C<sub>2-4</sub>-alkenylene group:

- 25 reacting a halophenyl compound of general formula

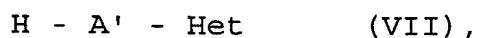


wherein

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are as hereinbefore defined and

- 30 Z<sub>3</sub> denotes a chlorine, bromine or iodine atom,

with an alkene of general formula



5

wherein

Het is as hereinbefore defined and

A' denotes a C<sub>2-4</sub>-alkenylene group, in the presence of a suitable catalyst containing a noble metal and

10 subsequently, if desired, cleaving any protecting group used for the nitrogen atom of the lactam group.

Suitable noble metal catalysts are preferably palladium-containing catalysts such as palladium diacetate or

15 palladium dichloride, particularly the complexes thereof with triphenylphosphine or tri-(o-toluene)-phosphine, optionally in the presence of activators such as tetraphenylphosphonium chloride or bromide and N,N-dimethylglycine.

20

The Heck reaction is conveniently carried out under a protective gas, e.g. under nitrogen or argon, optionally in a pressure vessel and expediently in a solvent such as acetonitrile, dimethylformamide or N-methyl-pyrrolidin-2-one at temperatures between 20 and 180°C, preferably at

25 temperatures between 80 and 150°C.

If any protecting group used subsequently has to be cleaved, this is conveniently carried out either hydro-

30 lytically in an aqueous or alcoholic solvent, e.g. in methanol/water, ethanol/water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water, dioxane/water,

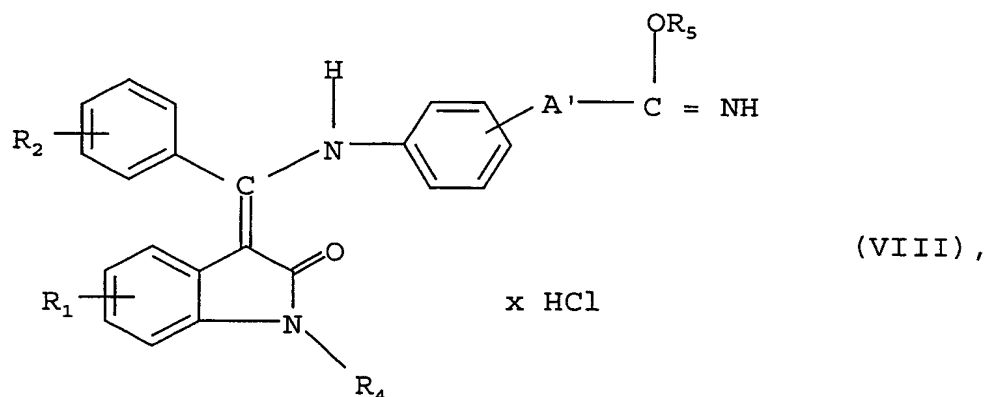
dimethylformamide/water, methanol or ethanol in the presence of an alkali metal base such as lithium

35 hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide or sodium acetate at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C,

or advantageously by transamidation with a primary or secondary organic base such as methylamine, butylamine, dimethylamine or piperidine in a solvent such as methanol, ethanol, dimethylformamide and mixtures thereof or in an excess of the amine used at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

d. In order to prepare a compound of general formula I wherein A denotes a bond or a C<sub>1-4</sub>-alkylene group and Het denotes one of the optionally mono or disubstituted (4,5-dihydro-imidazol-2-yl) groups mentioned for Het hereinbefore:

reacting an iminoether-phenyl compound of general formula



wherein

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are as hereinbefore defined,

A' denotes a bond or a C<sub>1-4</sub>-alkylene group and

R<sub>5</sub> denotes an alkyl group, e.g. a methyl or ethyl group,

with an ethylenediamine, which may be substituted by a C<sub>1-5</sub>-alkyl group at one of the nitrogen or carbon atoms or at one of the nitrogen atoms and at one of the carbon atoms and subsequently, if necessary, cleaving any

protecting group used for the nitrogen atom of a lactam group.

5 The reaction is expediently carried out in a solvent such as diethylether, methanol or ethanol, but preferably in an excess of the ethylenediamine used at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

10 If any protecting group used subsequently has to be cleaved, this is conveniently carried out either hydrolytically in an aqueous or alcoholic solvent, e.g. in methanol/water, ethanol/water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water, dioxane/water,  
15 dimethylformamide/water, methanol or ethanol in the presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C,  
20 or advantageously by transamidation with a primary or secondary organic base such as methylamine, butylamine, dimethylamine or piperidine in a solvent such as methanol, ethanol, dimethylformamide and mixtures thereof or in an  
25 excess of the amine used at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

If according to the invention a compound of general formula I is obtained wherein R<sub>3</sub> denotes an (imidazo[1,2-  
30 alpyrimidin-2-yl)phenyl group, this may be converted by hydrazinolysis into a corresponding (2-amino-imidazol-4(5)-yl)phenyl compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein R<sub>2</sub>  
35 contains a phthalimido group, this can be converted by hydrazinolysis into a corresponding amino compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_2$  denotes a cyano, cyanoalkyl or cyanoalkenyl group, this can be converted by reduction, preferably by catalytic hydrogenation, into a corresponding aminomethyl or aminoalkyl compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_2$  denotes a cyano, cyanoalkyl or cyanoalkenyl group, this can be converted by hydration into a corresponding aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl or aminocarbonylalkenyl-compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_2$  contains an alkenylene group, this can be converted by reduction, preferably by catalytic hydrogenation, into a corresponding alkylene compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_3$  contains an alkenylene group, this can be converted by reduction, preferably by catalytic hydrogenation, into a corresponding alkylene compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_3$  denotes an (amino-imidazolyl)phenyl group which is substituted by an alkanoyl or benzyloxycarbonyl group, as mentioned for  $R_3$  hereinbefore, this can be converted by hydrolysis or hydrogenolysis into a corresponding unsubstituted compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_3$  denotes one of the unsubstituted (amino-imidazolyl)phenyl groups mentioned for  $R_3$ , this can be converted by acylation into a corresponding acyl compound, or



if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_2$  denotes one of the groups mentioned  $R_2$  hereinbefore which contain an amino, alkylamino, alkenylamino or benzylamino group, this can be converted by acylation into a  
5 corresponding acyl compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_1$  denotes a nitro group, this can be converted by reduction, preferably by catalytic hydrogenation, into a  
10 corresponding amino compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_1$  denotes an amino group, this can be converted by acylation into the corresponding acyl compound, or  
15

if a compound of general formula I is obtained wherein A denotes an alkenylene, alkylidene or alkenylidene group, this can be converted by catalytic hydrogenation into a corresponding alkylene compound, or  
20

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_3$  denotes a phthalimido group substituted by a ( $C_{1-5}$ -alkoxy)carbonyl- $C_{1-5}$ -alkyl or benzyloxycarbonyl- $C_{1-5}$ -alkyl group, this can be converted by acidolysis or  
25 hydrogenolysis into a corresponding carboxy compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_2$  contains an alkoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group, this can be converted by hydrolysis or hydrogenolysis into  
30 a corresponding carboxy compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein  $R_2$  denotes an acylated aminoalkyl group, this can be converted by hydrolysis or hydrogenolysis into a  
35 corresponding aminoalkyl compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein R<sub>1</sub>  
or/and R<sub>2</sub> denote a halogen atom, this can be converted by  
catalytic hydrogenation into a corresponding dehalogenated  
5 compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein R<sub>3</sub>  
denotes a 2-Boc, 2-Z or 2-benzyl-1,2,3,4-  
tetrahydroisoquinolinyl group, this can be converted by  
10 hydrolysis or hydrogenolysis into a corresponding 1,2,3,4-  
tetrahydroisoquinolinyl compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein R<sub>3</sub>  
denotes a 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl group, this can  
15 be converted by acylation into a corresponding 2-acyl-  
1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl compound, or

if a compound of general formula I is obtained wherein Het  
denotes one of the groups mentioned for Het hereinbefore  
20 which is substituted at a cyclic nitrogen atom by a  
(C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or benzyloxycarbonyl group, this can  
be converted by acidolysis or hydrogenolysis into a  
corresponding NH compound.

25 The subsequent hydrazinolysis is preferably carried out in  
a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol,  
toluene/water or dioxane, but most advantageously in  
hydrazine hydrate as solvent, at temperatures between 20  
and 120°C, preferably at the boiling temperature of the  
30 solvent used.

The subsequent reduction of an alkenyl, nitro, cyano,  
cyanoalkyl or cyanoalkenyl compound is preferably carried  
out by catalytic hydrogenation with hydrogen in the  
35 presence of a catalyst such as palladium/charcoal or  
platinum in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl

acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and at a  
5 hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably from 3 to 5 bar.

The subsequent hydration is preferably carried out using concentrated sulphuric acid or polyphosphoric acid at  
10 temperatures between 0 and 50°C, but preferably at temperatures between 0 and 25°C.

The subsequent hydrolysis is preferably carried out in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, tetra-  
15 hydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide at temperatures between 0 and 100°C, preferably  
20 at temperatures between 10 and 50°C.

The subsequent hydrogenolysis is preferably carried out by catalytic hydrogenation with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal or platinum in a  
25 solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and at a hydrogen  
30 pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar.

The subsequent acylation is preferably carried out in a solvent such as methylene chloride, diethylether, tetrahydrofuran, toluene, dioxane, acetonitrile,  
35 dimethylsulphoxide or dimethylformamide optionally in the presence of an inorganic or tertiary organic base, preferably at temperatures between 20°C and the boiling

temperature of the solvent used. The acylation with a corresponding acid is preferably carried out in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, tetraethyl orthocarbonate, trimethyl orthoacetate, 2,2-dimethoxypropane, tetramethoxysilane, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxy-benzotriazole, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborate/1-hydroxy-benzotriazole, N,N'-carbonyldiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, and optionally with the addition of a base such as pyridine, 4-dimethylamino-pyridine, N-methyl-morpholine or triethylamine expediently at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 100°C, and the acylation with a corresponding reactive compound such as the anhydride, ester, imidazolide or halide thereof is optionally carried out in the presence of a tertiary organic base such as triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine or N-methyl-morpholine at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 50 and 100°C.

The subsequent acidolysis is preferably carried out in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

The subsequent dehalogenation is preferably carried out by catalytic hydrogenation with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal or platinum in a

- solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid optionally with the addition of an acid such as glacial acetic acid or of a base such as sodium
- 5 bicarbonate or triethylamine at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably from 3 to 5 bar.
- 10 In the reactions described hereinbefore, any reactive groups present such as carboxy, amino, alkylamino or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction.
- 15 For example, a protecting group for a carboxyl group may be a trimethylsilyl, methyl, ethyl, tert.butyl, benzyl or tetrahydropyranyl group and
- 20 protecting groups for an amino, alkylamino or imino group may be an acetyl, trifluoroacetyl, benzoyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group and additionally, for the amino group, a phthalyl group.
- 25 Any protecting group used is optionally subsequently cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of
- 30 an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide, at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.
- 35 However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is cleaved, for example, hydrogenolytically, e.g.

with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid or glacial acetic acid at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar.

A methoxybenzyl group may also be cleaved in the presence of an oxidising agent such as cerium(IV) ammonium nitrate in a solvent such as methylene chloride, acetonitrile or acetonitrile/water at temperatures of between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature.

A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid, optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxane, ethyl acetate or ether.

A phthalyl group is preferably cleaved in the presence of hydrazine or a primary amine such as methylamine, ethylamine or n-butylamine in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water or dioxane at temperatures between 20 and 50°C.

Moreover, chiral compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers.

Thus, for example, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by

methods known *per se* (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known *per se*, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, N-acetylglutamic acid, aspartic acid, N-acetylaspatic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)-or (-)-menthyloxycarbonyl group.

Furthermore, the compounds of formula I obtained may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric

acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, maleic acid or methanesulphonic acid.

- 5 Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.
- 10
- 15 The compounds of general formulae I to VIII used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained by methods known from the literature or are described in the Examples.
- 20 As already mentioned, the new compounds of general formula I have valuable pharmacological properties, particularly inhibitory effects on various kinases and cycline/CDK-complexes, on the proliferation of cultivated human tumour cells and, when administered orally, on the growth of
- 25 tumours in nude mice infected with human tumour cells.

For example, the new compounds were tested for their biological properties in the following tests:

30 Test 1

Inhibition of cycline/CDK enzyme, *in vitro* activity

- High Five™ insect cells (BTI-TN-5B1-4) which had been
- 35 infected with a high titre of recombinant baculovirus were used to produce active human cycline/CDK holoenzymes. By using a baculovirus vector which contained two promoters



- (polyhedrin enhancer promoter, P10 enhancer promoter), GST-tagged cyclines (e.g. cycline D1 or cycline D3) with the corresponding His<sub>6</sub>-tagged CDK subunit (e.g. for CDK4 or CDK6) were expressed in the same cell. The active
- 5 holoenzyme was isolated by affinity chromatography on glutathione sepharose. Recombinant GST-tagged pRB (aa 379-928) was produced in *E. coli* and purified by affinity chromatography on glutathione sepharose.
- 10 The substrates used for the kinase assays depended on the specific kinases. Histone H1 (Sigma) was used as the substrate for cycline E/CDK2, cycline A/CDK2, cycline B/CDK1 and for v-cycline/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) was used as substrate for cycline D1/CDK4, cycline
- 15 D3/CDK4, cycline D1/CDK6 and for cycline D3/CDK6.

Lysates of the insect cells infected with recombinant baculovirus or recombinant kinases (obtained from the lysates by purification) were incubated together with

20 radiolabelled ATP in the presence of a suitable substrate with various concentrations of the inhibitor in a 1% DMSO solution (dimethyl sulphoxide) for 45 minutes at 30°C. The substrate proteins with associated radioactivity were precipitated with 5% TCA (trichloroacetic acid) in water-

25 repellent PVDF multi-well microtitre plates (Millipore) or with 0.5% phosphoric acid solution on Whatman P81 filters. After the addition of scintillation liquid the radioactivity was measured in a Wallace 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter. For each concentration of

30 the substance double measurements were carried out; IC<sub>50</sub> values were calculated for the enzyme inhibition.

Test 2

Inhibition of the proliferation of cultivated human tumour cells

5

Cells of the Leiomyosarcoma tumour cell line SK-UT-1B (obtained from the American Type Culture Collection (ATCC)) were cultivated in Minimum Essential Medium with non-essential amino acids (Gibco), supplemented with sodium pyruvate (1 mmol), glutamine (2 mmol) and 10% foetal calf serum (Gibco) and harvested during the log-growth phase. Then the SK-UT-1B cells were added to Cytostar® multi-well plates (Amersham) at a density of 4000 cells per well and incubated overnight in an incubator. Various concentrations of the compounds (dissolved in DMSO; final concentration: <1%) were added to the cells. After 48 hours' incubation <sup>14</sup>C-thymidine (Amersham) was added to each well and incubation was continued for a further 24 hours. The quantity of <sup>14</sup>C-thymidine incorporated into the tumour cells in the presence of the inhibitor and representing the number of cells in the S phase was measured in a Wallace 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter. IC<sub>50</sub> values for the inhibition of proliferation (= inhibition of incorporated <sup>14</sup>C-thymidine) were calculated, correcting for the background radiation. All the measurements were done twice.

Test 3

30

In vivo effects on tumour-bearing nude mice

10<sup>6</sup> cells [SK-UT-1B, or non-small cell lung tumour NCI-H460 (obtained from ATCC)] in a volume of 0.1 ml were injected subcutaneously into male and/or female nude mice (NMRI nu/nu; 25-35g; N = 10-20); alternatively, small

fragments of SK-UT-1B or NCI-H460 cell clumps were implanted subcutaneously. One to three weeks after the injection or implantation a kinase inhibitor was administered daily by oral route for a period of 2 to 4 weeks (by oesophageal tube). The size of the tumour was measured three times a week using a digital sliding gauge. The effect of a kinase inhibitor on the tumour growth was determined as a percentage inhibition compared with a control group treated with placebo.

10

The following Tables 1 and 2 contain the results of tests 1 and 2:

Table 1 (test 1)

Compound (Example No.)	Inhibition of cycline D1/CDK4 IC <sub>50</sub> [μM]
14.1	0.15
18.2	1.4
14.2	0.0066
4.9	0.055
2.5	1.0

15

Table 2 (test 2)

Compound (Example No.)	Inhibiting the proliferation of SKUT-1B cells: IC <sub>50</sub> [μM]
3.12	0.40
3.18	0.22
8.3	1.3
4.11	0.53
2.5	0.34

The following results were obtained in test no. 3 (*in vivo*):

20

Administration (100 mg/kg p.o. of the compound of Example 2.5 once a day for two weeks) to male nude mice (n = 9) yielded a significant reduction in the tumour size of around 65% ( $p < 0.05$ ).

5

In view of their biological properties, the new compounds of general formula I, their isomers and physiologically acceptable salts are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

10

Such diseases include (with no claim to completeness): viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammation and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphoma and solid tumours; skin diseases (e.g. psoriasis); bone diseases; cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy). They are also useful for protecting proliferating cells (e.g. hair, intestinal, blood and progenitor cells) against DNA damage caused by radiation, UV treatment and/or cytostatic treatment.

15

20

The new compounds may be used for the short-term or long-term treatment of the abovementioned diseases, optionally in conjunction with other state-of-the-art compounds such as other cytostatics.

25

The dosage required to achieve such an effect is appropriately 0.1 to 30 mg/kg, preferably 0.3 to 10 mg/kg by intravenous route, and 0.1 to 100 mg/kg, preferably 0.3 to 30 mg/kg by oral route, in each case administered 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances, with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g.

30

35

with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline  
cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone,  
citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol,  
water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethyleneglycol,  
5 propyleneglycol, cetylstearyl alcohol,  
carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard  
fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional  
galenic preparations such as plain or coated tablets,  
capsules, powders, suspensions or suppositories, or as  
10 solutions for injections or infusions.

15

20

25

30

35

The Examples which follow are intended to illustrate the invention. In the Examples the following abbreviations are used:

5	Boc	= tert.butyloxycarbonyl
	Bzl	= benzyl
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	= methylene chloride
	DBU	= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
10	DC	= thin layer chromatogram
	DMF	= dimethylformamide
	DMSO	= dimethylsulphoxide
	EtOac	= ethylacetate
	EtOH	= ethanol
15	HOBT	= N-hydroxy-1H-benzotriazole
	Hünig's base	= N-ethyl-N,N-diisopropyl-amine
	MeOH	= methanol
	MS	= mass spectrum
	TBTU	= O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl
20		uronium-tetrafluoroborate
	THF	= tetrahydrofuran
	T <sub>i</sub>	= internal temperature
	Z	= benzyloxycarbonyl
	(Z); (E)	= configuration
25		

Preparation of the starting compounds:

Example A

30

1-acetyl-2-indolinone

---

Prepared by refluxing 2-indolinone with 1 equivalent of acetic anhydride in a bath at 170°C for 3 hours.

35

Yield: 96 % of theory;

Melting point: 129-130°C.

Example B

1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

5  
Prepared by refluxing 3 equivalents of 1-acetyl-  
2-indolinone with 6 equivalents of triethyl orthobenzoate  
and acetic anhydride in a bath at 160°C for 22 hours.  
After evaporation *in vacuo* the residue is mixed with  
10 petroleum ether. After standing overnight the product  
precipitated is filtered off and dried at 60°C.  
Yield: about 67 % of theory, the product contains about 25  
to 34 % of 1-acetyl-2-indolinone.  
Melting point: 123-129°C (with an amount of 34 % of 1-ace-  
15 tyl-2-indolinone).  
An insoluble fraction is isolated from the above mixture  
by combining with ethylacetate, extracting with dilute  
aqueous sodium carbonate solution and with water and by  
filtering, this fraction being the pure product.  
20 Melting point: 187-189°C;  
 $C_{19}H_{17}NO_3$   
Calc.: C 74.25 H 5.57 N 4.56  
Found: 73.95 5.57 4.53

25 Example C

3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

The mixture obtained in Example B consisting of 66% of  
30 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and  
34% of 1-acetyl-2-indolinone is suspended in ethanol (8  
ml/g), 2 equivalents of 4N sodium hydroxide solution are  
added and the mixture is stirred at ambient temperature  
for 1.5 hours. After the addition of water (25 ml/g) the  
35 precipitate formed is filtered off, washed with water and  
a little ether and dried at 80°C.

Yield: 80 % of theory (based on the amount of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone used);

Melting point: 168-169°C;

$C_{17}H_{15}NO_2$

5	Calc.:	C 76.96	H 5.70	N 5.28
	Found:	76.69	5.62	5.23

Example D

10 1-acetyl-5-nitro-2-indolinone

---

Prepared by reacting 1-acetyl-2-indolinone in concentrated sulphuric acid (5.7 ml/g) at -10°C with 1.1 equivalents of ammonium nitrate which is added in batches with stirring.

15 After the addition has ended the mixture is stirred for a further 15 minutes, poured onto ice water, the precipitate is filtered off, washed with water and dissolved in ethylacetate. The organic phase is extracted with water, dried, filtered and evaporated down *in vacuo*. The

20 evaporation residue is stirred with petroleum ether.

Yield: 93 % of theory;

Melting point: 154-156°C;

$C_{10}H_8N_2O_4$

	Calc.:	C 54.55	H 3.66	N 12.72
25	Found:	54.36	3.67	13.00

Example E

30 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---

Prepared by refluxing 3 equivalents of 1-acetyl-5-nitro-2-indolinone with triethyl orthobenzoate and 8 equivalents of acetic anhydride in a bath at 100°C for 2.5 hours. The  
35 mixture is cooled in an ice bath, petroleum ether is added and the resulting mixture is stirred for 1 hour. The solid



substance is filtered, washed with petroleum ether and ether and dried at 60°C.

Yield: 77 % of theory;

Melting point: 235-238°C;

5  $C_{19}H_{16}N_2O_5$

Calc.: C 64.77 H 4.58 N 7.95

Found: 64.60 4.59 7.99

Example F

10

3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

1.5 equivalents of 1N sodium hydroxide solution are added dropwise to a stirred mixture of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone in methylene chloride (11 ml/g) and EtOH (8.5 ml/g) whilst cooling with ice so that the internal temperature does not exceed 14 to 17°C. Then stirring is continued for 0.5 hours at ambient temperature and the methylene chloride is eliminated by evaporation *in vacuo* at a bath temperature of 30°C. Water is added (11 ml/g) and the mixture is thoroughly stirred. The precipitate is filtered, washed with water, isopropanol and lastly with ether and dried at 100°C.

Yield: 86 % of theory;

25 Melting point: 239-240°C;

$C_{17}H_{14}N_2O_4$

Calc.: C 65.80 H 4.55 N 9.03

Found: 65.45 4.43 8.81

Calc.: molar peak  $M^+$  = 310

30 Found: molar peak  $M^+$  = 310

Preparation of the end products:

Example 1

5 3-{(Z)-1-[(Indol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

---

0.307 g (1 mmol) of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 0.400 mg (3 mmol) of  
10 5-amino-indole are refluxed in 10 ml toluene for 1 hour.  
The mixture is evaporated down *in vacuo* and the  
evaporation residue is distributed between EtOAc and  
water. A viscous oil is obtained from the organic phase  
after drying, filtering and evaporation *in vacuo*, and this  
15 oil is purified by column chromatography on silica gel  
with the eluant EtOAc/petroleum ether (1:1).

Yield: 0.11 g (31 % of theory);

Melting point: 263-265°C;

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

20 Calc.: C 78.61 H 4.88 N 11.96

Found: 78.28 4.91 11.76

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 351

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 351

25 The following compound was obtained analogously to Example 1:

1.1 3-{(Z)-1-[(1-methyl-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone × 2 H<sub>2</sub>O

30

---

Prepared by heating 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 2 equivalents of 5-amino-1-methyl-benzimidazole, melting point 158-160°C in DMF for 1.5 hours at 120°C, subsequently precipitating  
35 with water and digesting in MeOH.

Yield: 60 % of theory;

Melting point: 307-308°C;

$C_{23}H_{18}N_4O \times 2 H_2O$

Calc.: C 68.64 H 5.51 N 13.92

5 Found: 68.65 5.51 13.85

Calc.: molar peak  $M^+$  = 366

Found: molar peak  $M^+$  = 366

### Example 2

10

3-{(Z)-1-[(2-Indazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

15

---

0.307 g (1 mmol) of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 0.400 mg (3 mmol) of 5-amino-indazole are heated in 5 ml DMF for 2 hours at 120°C. The mixture is diluted with water and extracted with EtOac. The organic phase is extracted three times with water, dried, filtered and evaporated down *in vacuo*.

20

The oily evaporation residue is dissolved in MeOH. 2 ml of 1N sodium hydroxide solution are added whilst cooling with ice and the mixture is stirred for 1 hour at ambient temperature. It is evaporated *in vacuo* almost to dryness, water is added, the solid substance is filtered off, washed with water and digested with MeOH. It is purified by column chromatography on silica gel with the eluant EtOac.

25

Yield: 0.15 g (42 % of theory);

Melting point: 287-289°C;

30

$C_{22}H_{16}N_4O$

Calc.: C 74.98 H 4.58 N 15.90

Found: 74.58 4.75 15.55

Calc.: molar peak  $M^+$  = 352

Found: molar peak  $M^+$  = 352

35

The following compounds were obtained analogously to Example 2:

2.1 3-{(Z)-1-[(2-Indazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-  
5 2-indolinone  $\times$  0.75 H<sub>2</sub>O

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 3 equivalents of 6-amino-indazole in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in  
10 MeOH.

Yield: 42 % of theory;

Melting point: 307-308°C,

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O  $\times$  0.75 H<sub>2</sub>O

Calc.:	C 72.21	H 4.82	N 15.31
15 Found:	72.29	4.47	15.62

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 352

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 352

2.2 3-{(Z)-1-[(2-oxo-indolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times$  0.2 H<sub>2</sub>O  
20

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 3 equivalents of 5-amino-2-indolinone, melting point 194-195°C, in DMF followed by treatment with  
25 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 54 % of theory;

Melting point: 288-290°C;

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  $\times$  0.2 H<sub>2</sub>O

Calc.:	C 74.45	H 4.73	N 11.33
30 Found:	74.46	4.67	11.30

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 367

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 367

2.3 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

- 
- Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-  
5 2-indolinone and 3 equivalents of 6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline [prepared by hydrogenation of 6-amino-quinoline] in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.  
Yield: 54 % of theory;  
10 Melting point: 229-230°C;  
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O  
Calc.: C 76.57 H 5.89 N 11.16  
Found: 76.73 5.69 10.96  
Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 367  
15 Found.: molar peak M<sup>+</sup> = 367

2.4 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone

- 
- 20 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone and 1.5 equivalents of 4-(1H-imidazol-4-yl)-aniline in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.  
Yield: 68 % of theory;  
25 Melting point: 280-285°C;  
C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O  
Calc.: C 76.17 H 4.79 N 14.80  
Found: 75.83 4.83 14.62  
Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 378  
30 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 378

2.5 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of 4-(1H-imidazol-4-yl)-aniline in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

5 Yield: 59 % of theory;

Melting point: 308-311°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3 \times H_2O$

Calc.: C 65.30 H 4.34 N 15.86

Found: 65.40 4.29 15.77

10 Calc.: molar peak  $M^+$  = 423

Found: molar peak  $M^+$  = 423

### Example 3

15 3-{(Z)-1-[(benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  0.5  $H_2O$

---

0.307 g (1 mmol) of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone and 0.400 mg (3 mmol) of  
20 5-amino-benzimidazole, melting point 169-170°C, are heated in 5 ml DMF for 1.5 hours at 120°C. The mixture is diluted with water and extracted with EtOAc. The organic phase is extracted three times with water, dried, filtered and evaporated down *in vacuo*. To the oily evaporation residue  
25 are added 20 ml MeOH and 2 ml of 1N sodium hydroxide solution and the mixture is stirred for 1.5 hours at ambient temperature, during which time a solution is formed. This is evaporated down *in vacuo* and the evaporation residue is shaken with water/methylene  
30 chloride. The undissolved fraction is filtered off, washed with water, digested with EtOAc and dried at 80°C.

Yield: 0.19 g (54 % of theory);

Melting point: 287-289°C;

$C_{22}H_{16}N_4O \times 0.5 H_2O$

35 Calc.: C 73.10 H 4.74 N 15.50

Found: 73.43 4.63 15.02

Calc.: molar peak  $M^+$  = 352

Found: molar peak  $M^+$  = 352

- 5 The following compounds were obtained analogously to Example 3:

3.1 3-{(Z)-1-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

10

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 3 equivalents of crude 5-amino-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

15 Yield: 63 % of theory;

Melting point: >340°C;

$C_{23}H_{18}N_4O_2$

Calc.: C 72.24 H 4.74 N 14.65

Found: 71.90 4.76 14.44

20 Calc.: molar peak  $M^+$  = 382

Found: molar peak  $M^+$  = 382

3.2 3-{(Z)-1-[(1-methyl-benzimidazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

25

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 2 equivalents of 6-amino-1-methyl-benzimidazole, melting point 163-165°C, in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

30 Yield: 54 % of theory;

Melting point: 298-300°C;

$C_{23}H_{18}N_4O$

Calc.: C 75.39 H 4.95 N 15.29

Found: 75.16 5.00 15.18

35 Calc.: molar peak  $M^+$  = 366

Found: molar peak  $M^+$  = 366

3.3 3-{(Z)-1-[(1-methyl-benzimidazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone x 0.4 H<sub>2</sub>O

5

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 1.1 equivalents of 6-amino-1-methyl-benzimidazole, melting point 163-165°C, in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

10

Yield: 83 % of theory;

Melting point: 321°C;

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> x 0.4 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 65.98 H 4.28 N 16.73

15

Found: 66.29 4.36 16.40

Calc.: molar peak  $M^+$  = 411

Found: molar peak  $M^+$  = 411

3.4 3-{(Z)-1-[(Quinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

20

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 3 equivalents of 6-amino-quinoline in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

25

Yield: 50 % of theory;

Melting point: 271-272°C;

C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

30

Calc.: C 79.32 H 4.72 N 11.56

Found: 78.98 4.66 11.68

Calc.: molar peak  $M^+$  = 363

Found: molar peak  $M^+$  = 363



3.5 3-{(Z)-1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone x 0.2 H<sub>2</sub>O

- 
- Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone, 2.5 equivalents of 6-amino-carbostyryl x HCl, melting point >300°C and 5 equivalents of N-ethyl-diisopropylamine in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.
- Yield: 98 % of theory;
- Melting point: 324-325°C;
- C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x 0.2 H<sub>2</sub>O
- |        |         |        |         |
|--------|---------|--------|---------|
| Calc.: | C 74.86 | H 5.08 | N 10.91 |
| Found: | 74.79   | 5.04   | 10.93   |
- Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 381
- Found: molar peak M<sup>+</sup> = 381

3.6 3-{(Z)-1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

- 
- Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone, 1.3 equivalents of 6-amino-carbostyryl x HCl, melting point >300°C, and 2.5 equivalents of N-ethyl-diisopropylamine in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.
- Yield: 85 % of theory;
- Melting point: 310-313°C;
- C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>
- |        |         |        |         |
|--------|---------|--------|---------|
| Calc.: | C 67.60 | H 4.25 | N 13.14 |
| Found: | 67.20   | 4.35   | 12.98   |
- Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 426
- Found: molar peak M<sup>+</sup> = 426

3.7 3-{(Z)-1-[(2-oxo-1,2-dihydro-quinoxalin-7-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone x 0.5 H<sub>2</sub>O

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-  
2-indolinone and 2.3 equivalents of 7-amino-2-oxo-1,2-  
dihydro-quinaxolin, melting point >300°C, in DMF followed  
5 by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 59 % of theory;

Melting point: 328-331°C;

$C_{23}H_{16}N_4O_2 \times 0.5 H_2O$

Calc.: C 70.93 H 4.40 N 14.39

10 Found: 70.91 4.48 14.35

Calc.: molar peak  $M^+$  = 380

Found: molar peak  $M^+$  = 380

3.8 3-{(Z)-1-[(isoquinolin-5-yl)amino]-1-  
15 phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times 0.2 H_2O$

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-  
2-indolinone and 3 equivalents of 5-amino-isoquinoline in  
toluene followed by treatment with 1N sodium hydroxide  
20 solution in MeOH.

Yield: 30 % of theory;

Melting point: 249-250°C;

$C_{24}H_{17}N_3O \times 0.2 H_2O$

Calc.: C 78.53 H 4.78 N 11.45

25 Found: 78.75 4.74 11.06

Calc.: molar peak  $M^+$  = 363

Found: molar peak  $M^+$  = 363

3.9 3-{(Z)-1-[(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-  
30 yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times 0.2 H_2O$

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-  
2-indolinone and 2 equivalents of oily 5-amino-2-Boc-  
1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline [prepared from 5-amino-  
35 1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-acetate, melting point 143-

145°C] in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 39 % of theory;

Melting point: 229-230°C;

5  $C_{29}H_{29}N_3O_3 \times 0.2 H_2O$

Calc.: C 73.85 H 6.28 N 8.91

Found: 73.79 6.38 8.64

Calc.: molar peak  $M^+$  = 467

Found: molar peak  $M^+$  = 467

10

3.10 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times 3 H_2O$

---

15 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 2 equivalents of oily 4-(1H-imidazol-2-yl)-aniline [freshly prepared from the corresponding nitro compound, melting point 310°C] in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 29 % of theory;

20 Melting point: 320°C;

$C_{24}H_{18}N_4O \times 3 H_2O$

Calc.: C 66.65 H 5.59 N 12.95

Found: 66.39 5.24 12.72

Calc.: molar peak  $M^+$  = 378

25 Found: molar peak  $M^+$  = 378

3.11 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times 0.3 H_2O$

---

30 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 3.2 equivalents of 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-aniline, melting point 166-168°C in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

35 Yield: 86 % of theory;

Melting point: 284-286°C;

$C_{25}H_{20}N_4O \times 0.3 H_2O$

Calc.: C 75.46 H 5.22 N 14.08

Found: 75.45 5.13 13.98

5 Calc.: molar peak  $M^+$  = 392

Found: molar peak  $M^+$  = 392

3.12 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times H_2O$

10

---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-aniline, melting point 166-168°C, in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

15

Yield: 85 % of theory;

Melting point: 333-334°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_3 \times H_2O$

Calc.: C 65.93 H 4.65 N 15.38

20 Found: 66.35 4.66 15.25

Calc.: molar peak  $M^+$  = 437

Found: molar peak  $M^+$  = 437

3.13 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times H_2O$

25

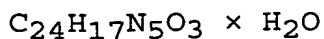
---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of oily 4-(1H-imidazol-2-yl)-aniline [freshly prepared from the corresponding nitro compound, melting point 310°C] in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

30

Yield: 87 % of theory;

Melting point: 195-198°C;



Calc.: C 65.29 H 4.34 N 15.87

Found: 65.15 4.53 15.46

Calc.: molar peak  $M^+$  = 423

5 Found: molar peak  $M^+$  = 423

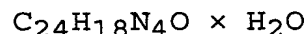
3.14 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times H_2O$

---

10 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 2 equivalents of crude 3-(1H-imidazol-2-yl)-aniline [freshly prepared from the corresponding nitro compound, melting point 198°C] in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

15 Yield: 40 % of theory;

Melting point: 288°C;



Calc.: C 72.71 H 5.08 N 14.13

Found: 72.64 5.00 13.82

20 Calc.: molar peak  $M^+$  = 378

Found: molar peak  $M^+$  = 378

3.15 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times 0.5 H_2O$

25

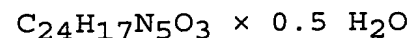
---

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 2 equivalents of crude 3-(1H-imidazol-2-yl)-aniline [freshly prepared from the corresponding nitro compound, melting point 198°C] in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

30

Yield: 50 % of theory;

Melting point: 327-329°C;



Calc.: C 66.65 H 4.19 N 16.20

Found: 67.01 4.26 16.20

Calc.: molar peak  $M^+$  = 423

Found: molar peak  $M^+$  = 423

5

3.16 3-{(Z)-1-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times$  0.3 H<sub>2</sub>O

---

10 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-  
2-indolinone and 2 equivalents of crude 3-(1-methyl-1H-  
imidazol-2-yl)-aniline [freshly prepared from the  
corresponding nitro compound] in DMF followed by treatment  
with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 88 % of theory;

15 Melting point: 299-300°C;

$C_{25}H_{20}N_4O \times 0.3 H_2O$

Calc.: C 75.46 H 5.22 N 14.08

Found: 75.61 5.24 14.15

Calc.: molar peak  $M^+$  = 392

20 Found: molar peak  $M^+$  = 392

3.17 3-{(Z)-1-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-phenylethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.3 H<sub>2</sub>O

---

25 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-  
5-nitro-2-indolinone and 2 equivalents of crude 3-(1-  
methyl-1H-imidazol-2-yl)-aniline [freshly prepared from  
the corresponding nitro compound] in DMF followed by  
treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

30 Yield: 81 % of theory;

Melting point: 287-289°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_3 \times 0.3 H_2O$

Calc.: C 67.80 H 4.44 N 15.82

Found: 67.80 4.46 15.56

Calc.: molar peak  $M^+$  = 437

Found: molar peak  $M^+$  = 437

5 3.18 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 2 equivalents of 4-(1-pyrrolidinyl-methyl)-aniline, melting point 45-50°C in DMF  
10 followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 54 % of theory;

Melting point: 227°C;

$C_{26}H_{24}N_4O_3$

15 Calc.: C 70.89 H 5.49 N 12.72

Found: 70.64 5.61 12.67

Calc.: molar peak  $M^+$  = 440

Found: molar peak  $M^+$  = 440

20 3.19 Mixture of 3-{(Z)-1-[(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and  
3-{(Z)-1-[(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone × 0.3  
25  $H_2O$

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone, 1.5 equivalents of a mixture of 6- and 7-amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline × 2  
30 HCl, melting point 145-150°C, and 3 equivalents of N-ethyl-diisopropylamine in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 32 % of theory;

Melting point: 234-236°C;

35  $C_{26}H_{24}N_4O_3 \times 0.3 H_2O$

Calc.: C 70.02 H 5.56 N 12.57

Found: 69.84 5.30 12.73

Calc.: molar peak  $M^+$  = 440

Found: molar peak  $M^+$  = 440

5

3.20 Mixture of 3-{(Z)-1-[(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone and

3-{(Z)-1-[(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  0.4 H<sub>2</sub>O

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone, 1.5 equivalents of a mixture of 6- and 7-amino-2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline  $\times$  2 HCl, melting point 145-150°C, and 3 equivalents of N-ethyl-diisopropylamine in DMF followed by treatment with 1N sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 48 % of theory;

Melting point: 222-223°C;

20 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O  $\times$  0.4 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 77.55 H 6.46 N 10.43

Found: 77.70 6.32 10.29

Calc.: molar peak  $M^+$  = 395

Found: molar peak  $M^+$  = 395

25 Example 4

3-{(Z)-1-[(2-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

30 0.80 g (3 mmol) of 3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone and 0.87 g (3.5 mmol) of 5-amino-N-ethoxycarbonylmethyl-phthalimide, melting point 172-173°C, are heated in 10 ml of DMF for two hours at 120°C, at 140°C and at 150°C. The mixture is poured onto ice water and extracted with EtOAc. The organic phase is washed with

35



water, dried, filtered and evaporated down *in vacuo*. The semisolid evaporation residue is gently heated in 15 ml of EtOH, whilst crystallisation takes place. The crystals are filtered and dried at 80°C.

5 Yield: 0.39 g (28 % of theory);

Melting point: 263-266°C;

$C_{27}H_{21}N_3O_5 \times 0.5 H_2O$

Calc.: C 68.06 H 4.65 N 8.82

Found: 68.14 4.62 9.13

10 Calc.: molar peak  $M^+$  = 467

Found: molar peak  $M^+$  = 467

The following compounds were obtained analogously to Example 4:

15

4.1 3-{(Z)-1-[(2-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone

20

---

Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone and 1.2 equivalents of 5-amino-N-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-phthalimide, melting point 78-80°C, in DMF by heating to 140°C for 8 hours and crystallisation from EtOH.

Yield: 26 % of theory;

25 Melting point: 195-197°C;

$C_{29}H_{25}N_3O_4$

Calc.: C 70.29 H 5.08 N 8.48

Found: 69.98 5.09 8.70

Calc.: molar peak  $M^+$  = 495

30 Found: molar peak  $M^+$  = 495

4.2 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  1.5  $H_2O$

35

---

Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 1.3 equivalents of 4-(2-amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)aniline [released from 4-(2-amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)aniline  $\times$  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  $\times$  0.7 H<sub>2</sub>O, melting point 312-315°C] in DMF by heating to 100°C for 2 hours and purification by column chromatography on silica gel with the eluant methylene chloride/MeOH/conc. ammonia (10:2:0.01).

Yield: 8.5 % of theory;

10 Melting point: 250°C;

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  1.5 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 62.62 H 4.83 N 17.53

Found: 63.05 4.70 17.17

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 452

15 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 452

4.3 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  0.2 H<sub>2</sub>O

---

20 Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone and 1.05 equivalents of an oily mixture of 2-acetyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline and 2-acetyl-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline in DMF by heating to 120°C for 7 hours, pouring into water, extracting with EtOAc and crystallisation from EtOH.

Yield: 24 % of theory;

Melting point: 252-253°C;

DC-R<sub>f</sub> = 0.29 [silica gel; methylene chloride/MeOH/conc. ammonia (9:1:0.1)];

30 C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  $\times$  0.2 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 75.59 H 5.71 N 10.17

Found: 75.79 5.58 10.18

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 409

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 409

4.4 Mixture of 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (about 40%) and

- 5 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (about 60%)

---

10 Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 1.15 equivalents of an oily mixture of 2-acetyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline and 2-acetyl-7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline in DMF by heating to 100°C for 2.5 hours, pouring into water, extracting with EtOac and stirring the evaporation residue

15 with EtOH.

Yield: 80 % of theory;

Melting point: 271-274°C;

DC-R<sub>f</sub> = 0.34 and 0.29 [silica gel; methylene chloride/MeOH/conc. ammonia (9:1:0.1)];

20 C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Calc.: C 68.69 H 4.88 N 12.32

Found: 68.38 5.07 12.21

- 4.5 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-thiazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 0.8 thiourea
- 25

---

(a) 2-amino-4-(4-amino-phenyl)-thiazole

Prepared by 2 hours' hydrogenation of 2-amino-4-(4-nitro-phenyl)-thiazole (melting point: 287-291°C; prepared from

30  $\omega$ -bromo-4-nitro-acetophenone and thiourea) in DMF on palladium/charcoal (10%) at 20°C.

Yield (crude): 100% of theory;

Melting point: 120°C.

- 35 (b) 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-thiazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 0.8 thiourea

Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 2 equivalents of the aniline derivative obtained in (a) in DMF by heating to 110°C for 1 hour, pouring into water and washing the precipitate with MeOH and ether.

Yield: 87 % of theory;

Melting point: 270°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3S \times 0.8 H_2N-CS-NH_2$

Calc.: C 57.68 H 3.94 N 17.91

10 Found: 57.24 3.72 17.82

Calc.: molar peak  $M^+$  = 455

Found: molar peak  $M^+$  = 455

4.6 3-{(Z)-1-[4-((imidazol-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of 4-(imidazol-1-yl)methyl-aniline (melting point: 128-130°C) in DMF (120°C, 1 hour), pouring into water and washing the precipitate with MeOH and ether. Yield: 90 % of theory; Melting point: 355°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_3$

Calc.: C 68.64 H 4.38 N 16.01

25 Found: 68.35 4.51 15.92

Calc.: molar peak  $M^+$  = 437

Found: molar peak  $M^+$  = 437

4.7 Mixture of 3-{(Z)-1-[4-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times 0.5 H_2O$  (~80%) and 3-{(Z)-1-[3-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times 0.5 H_2O$  (~20%)

(a) Mixture of N-(4-nitro-benzyl)-2-pyrrolidinone (~80%)  
and

(b) N-(3-nitro-benzyl)-2-pyrrolidinone (~20%)

Prepared analogously to Example D by reacting N-benzyl-  
5 2-pyrrolidinone with ammonium nitrate in concentrated  
sulphuric acid and subsequent crystallisation from  
petroleum ether/ether.

Yield: 68 % of theory;

Melting point: 55-75°C.

10

(b) Mixture of 4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl-aniline  
(~80%) and 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl-aniline (~20%)

Prepared by hydrogenation of the mixture of the nitro  
15 compounds obtained in (a) on rhodium/charcoal (5%) in  
EtOH/methylene chloride (1:1) (20°C, 3.5 bar, 3 hours).

Yield: 71 % of theory;

Melting point: 110-115°C.

20 (c) Mixture of 3-{(Z)-1-[4-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone x 0.5 H<sub>2</sub>O (~80%) and

(Z)-1-[3-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone x 0.5 H<sub>2</sub>O (~20%)

25 Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of the mixture of the aniline compounds obtained in (b) in DMF (110°C, for 2 hours), with the addition of water and washing the precipitate with isopropanol and ether.

30 Yield: 85 % of theory;

Melting point: 300-303°C;

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> x 0.5 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 67.37 H 5.00 N 12.09

Found: 67.23 5.06 N 12.49

35 Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 454

Found: molar peak  $M^+$  = 454

4.8 3-{(Z)-1-[(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino-1-phenylmethylidene]-5-nitro-2-indolinone

5

---

Prepared from 3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 1.1 equivalents of an oily mixture of 2-Boc-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline [prepared from 6-amino-isoquinoline, melting point 218-220°C, by  
10 catalytic hydrogenation to obtain 6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline (melting point: 69-71°C) and subsequent reaction with 0.9 equivalents of di-tert.butyl pyrocarbonate ( $=(Boc)_2O$ ] in DMF by heating to 100°C for 3.5 hours, pouring into water, filtering and washing the  
15 precipitate with water and EtOH.

Yield: 82 % of theory;

Melting point: 258-259°C;

$C_{29}H_{28}N_4O_5$

Calc.: C 67.96 H 5.51 N 10.93

20 Found: 68.07 5.46 N 10.96

Calc.: molar peak  $M^+$  = 512

Found: molar peak  $M^+$  = 512

4.9 3-{(Z)-1-[4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5  $H_2O$

25

---

Prepared from 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylidene)-5-nitro-2-indolinone and 2 equivalents of 4-(2-(1-pyrrolidinyl)ethyl)-aniline [oil; prepared from 2-[4-nitro-phenyl)ethylbromide, melting point 68-70°C, by  
30 reaction with pyrrolidine and subsequent catalytic hydrogenation of the oily 1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-pyrrolidine] in DMF (for 2 hours, 100°C), pouring into water, filtering the precipitate and washing with water,  
35 EtOH and ether.

Yield: 80 % of theory;

Melting point: 227-230°C;

$C_{27}H_{26}N_4O_3 \times 0.5 H_2O$

Calc.: C 69.96 H 5.87 N 12.09

5 Found: 70.18 5.90 N 12.55

Calc.: molar peak  $M^+$  = 454

Found: molar peak  $M^+$  = 454

10 4.10 3-{(Z)-1-[(2-methyl-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---

15 Prepared from 3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of 2-methyl-7-amino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline, melting point 169-171°C, in DMF by heating to 120°C for 1 hour, pouring into water, filtering and washing the precipitate with MeOH and ether.

Yield: 76 % of theory;

20 Melting point: 306-310°C;

$C_{27}H_{22}N_4O_5$

Calc.: C 67.21 H 4.60 N 11.61

Found: 66.83 4.62 N 11.51

Calc.: molar peak  $M^+$  = 482

25 Found: molar peak  $M^+$  = 482

30 4.11 3-{(Z)-1-[4-((2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---

Prepared from 3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-2-indolinone and 1.3 equivalents of crude 4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)aniline [oil; freshly prepared from the corresponding nitro compound] in DMF (120°C; 1.5

hours), pouring into water, filtering and washing the precipitate with MeOH and ether.

Yield: 79 % of theory;

Melting point: 260-265°C;

5  $C_{26}H_{20}N_4O_5$

Calc.: C 66.66 H 4.30 N 14.96

Found: 66.27 4.37 N 11.80

Calc.: molar peak  $M^+$  = 468

Found: molar peak  $M^+$  = 468

10

4.12 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times H_2O$

---

15 Prepared from 3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone and 3 equivalents of crude (E/Z)-4-amino-benzylidene-(1-methyl-hydantoin [freshly prepared from the corresponding nitro compound (melting point: 210-220°C; E/Z mixture) by catalytic hydrogenation on Raney nickel in  
20 EtOH/ $Cl_2Cl_2$  (1:1)] in DMF (120°C, for 1.5 hours), pouring into water, filtering and washing the precipitate with MeOH and ether.

Yield: 53 % of theory;

Melting point: 390°C;

25 DC- $R_f$  = 0.58 and 0.52 (silica gel; EtOac)

$C_{26}H_{19}N_5O_5 \times H_2O$

Calc.: C 62.52 H 4.24 N 14.02

Found: 62.22 4.25 N 13.66

Calc.: molar peak  $M^+$  = 481

30 Found: molar peak  $M^+$  = 481

4.13 3-{(Z)-1-[4-(1,2,4-triazol-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---



Prepared from 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylidene)-5-nitro-2-indolinone and 3 equivalents of crude 4-[(1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-aniline [freshly prepared from the corresponding nitro compound (melting point: 100-103°C) by catalytic hydrogenation on Raney nickel in EtOH] in DMF (120°C, for 2 hours), pouring into water, filtering and washing the precipitate with isopropanol and ether.

Yield: 84 % of theory;

Melting point: 289-294°C;

10  $C_{24}H_{18}N_6O_3$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 438

Found: molar peak  $M^+$  = 438

15 4.14 3-{(Z)-1-[4-(2-Butyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methylidene}-5-nitro  
indolinone

20 Prepared from 4-(2-butyl-1H-imidazol-4-yl)aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylidene)-5-nitro-2-indolinone in DMF. Yield: 58 % of theory;  
melting point: 175-180°C;

$C_{28}H_{25}N_5O_3$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 479

25 Found: molar peak  $M^+$  = 479

$C_{28}H_{25}N_5O_3 \times 0.3 H_2O$  (484.94)

Calc.: C 69.34 H 5.32 N 14.44

Found: 69.60 5.52 13.94

30 4.15 3-{(Z)-1-[4-(2-Pentyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone

35 Prepared from 4-(2-pentyl-1H-imidazol-4-yl)aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylidene)-5-nitro-2-indolinone in DMF. Yield: 50 % of theory;  
melting point: 170-175°C;

$C_{29}H_{27}N_5O_3$  (493.57)

Calc.: molar peak  $M^+ = 493$

Found: molar peak  $M^+ = 493$

$C_{29}H_{27}N_5O_3 \times 0.3 H_2O$  (498.96)

5 Calc.: C 69.80 H 5.58 N 14.04

Found: 69.75 5.98 13.80

4.16 3-{(Z)-1-[4-(2-Cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

10

---

Prepared from 4-(2-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone in DMF.

15 Yield: 90 % of theory;

Melting point: 290-295°C;

$C_{30}H_{27}N_5O_3$  (505.58)

Calc.: molar peak  $(M+H)^+ = 506$

Found: molar peak  $(M+H)^+ = 506$

20  $C_{29}H_{27}N_5O_3 \times 1.0 DMF$  (578.7)

Calc.: C 68.50 H 5.92 N 14.52

Found: 68.50 4.29 14.52

25 4.17 3-{(Z)-1-[4-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---

Prepared from 4-(2-phenyl-1H-imidazol-4-yl)aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone in  
30 DMF.

Yield: 98 % of theory;

Melting point: 230-235°C;

$C_{30}H_{21}N_5O_3$  (499.53)

35 Calc.: molar peak  $M^+ = 499$

Found: molar peak  $M^+ = 499$

$C_{30}H_{21}N_5O_3 \times 1.0 H_2O$  (517.53)

Calc.: C 69.62 H 4.48 N 13.53

Found: 69.26 4.85 14.43

5 4.18 3-{(Z)-1-[4-(2-Phenylmethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone

---

10

Prepared from 4-(2-phenylmethyl-1H-imidazol-4-yl)aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylenidene)-5-nitro-2-indolinone in DMF.

15

Yield: 38 % of theory;

Melting point: 200-205°C;

$C_{31}H_{23}N_5O_3$  (513.56)

Calc.: molar peak  $(M+H)^+ = 514$

20 Found: molar peak  $(M+H)^+ = 514$

DC- $R_f$  = 0.6 (silica gel; methylene chloride/methanol 10:1)

25 4.19 3-{(Z)-1-[4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-yl-methyl)anilino]1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone

---

30 Prepared from 4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylenidene)-5-nitro-2-indolinone in DMF.

Yield: 41 % of theory;

melting point: 205-207°C;

$C_{26}H_{22}N_4O_3$  (438.49)

35 Calc.: molar peak  $M^+ = 438$

Found: molar peak  $M^+ = 438$

Calc.: C 71.22 H 5.06 N 12.78  
Found: 70.62 5.26 12.52

5 4.20 3-{(Z)-1-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl-methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---

10 —  
Prepared from 4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl-methyl)aniline and  
3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone in DMF.

Yield: 34 % of theory;

Melting point: 120-125°C

15  $C_{26}H_{24}N_4O_4$  (456.51)

Calc.: molar peak  $M^+$  = 456

Found: molar peak  $M^+$  = 456

$C_{26}H_{24}N_4O_4 \times H_2O$  (474.52)

Calc.: C 65.81 H 5.52 N 11.81

20 Found: 66.16 5.61 11.59

4.21 3-{(Z)-1-[4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

---

25 —  
Prepared from 4-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-aniline and 3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone in DMF.

Yield: 49 % of theory;

30 Melting point: 189-191°C;

$C_{28}H_{26}N_4O_5$  (498.54)

Calc.: molar peak  $M^+$  = 498

Found: molar peak  $M^+$  = 498

35 Calc.: C 67.46 H 5.26 N 11.24

Found: 67.39 5.35 11.13

4.22 3-{Z}-1-[4-((2-Hydroxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone

5 A solution of 299 mg (0.60 mmol) of 4-[(2-methoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-aniline and 1.2 ml of 1N sodium hydroxide solution is stirred in 10 ml of methanol for 13 hours at 60°C. Then the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is taken up in water and  
10 washed once with ethyl acetate. Then 1.2 ml of 1N hydrochloric acid are added and the resulting mixture is stirred for 2 hours at ambient temperature. The precipitate is suction filtered and dried *in vacuo*.

Yield: 72 % of theory; Melting point: 265-266°C;

15  $C_{27}H_{24}N_4O_5$  (484.52)

Calc.: molar peak  $(M+Na)^+ = 507$

Found: molar peak  $(M+Na)^+ = 507$

$C_{27}H_{24}N_4O_5 \times H_2O$  (502.53)

Calc.: C 64.53 H 5.21 N 11.15

20 Found: 64.23 5.53 11.15

Example 5

3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times 0.5 H_2O$

25

1.02 g of 60% 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone (2.2 mmol), 0.70 g (3.0 mmol) of 3-(1H-imidazol-4-yl)-aniline  $\times 2 HCl$  (melting point: 296°C) and 0.91 ml (6.5 mmol) of triethylamine are heated in 8 ml of  
30 DMF for 2 hours at 100°C. After cooling to ambient temperature 1.0 ml (10 mmol) of piperidine are added and the mixture is stirred overnight. It is poured onto water. The precipitate formed is purified by column chromatography on silica gel with the eluant methylene  
35 chloride/MeOH (20:1).

Yield: 0.67 g (89 % of theory);  
Melting point: 215-218°C (from ether);

$C_{24}H_{18}N_4O \times 0.5 H_2O$

Calc.: C 74.40 H 4.94 N 14.46  
5 Found: 74.18 H 5.35 14.02  
Calc.: molar peak  $M^+$  = 378  
Found: molar peak  $M^+$  = 378

The following compounds were obtained analogously to  
10 Example 5:

5.1 3-{(Z)-1-[2-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethy-  
lidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times 0.3 H_2O$

15 Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethy-  
lidene}-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of 2-(1H-  
imidazol-4-yl)-aniline (oil) in DMF (for 2 hours at  
100°C), subsequent treatment with piperidine and  
purification by column chromatography on  $Al_2O_3$  (activity  
20 stage II-II) with the eluant methylene chloride/EtOH  
(20:1).

Yield: 24.6 % of theory;  
Melting point: 240-245°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3 \times 0.3 H_2O$

25 Calc.: C 67.21 H 4.14 N 16.33  
Found: 67.26 4.33 15.92  
Calc.: molar peak  $M^+$  = 423  
Found: molar peak  $M^+$  = 423

30 5.2 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethy-  
lidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times 0.7 H_2O \times 0.7$   
EtOH

Prepared from 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone and 1.0 equivalent of crude 4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)-aniline [freshly prepared from 2-amino-4-(4-nitro-phenyl)-1H-imidazole] in DMF (for 2  
5 hours at 100°C), subsequent treatment with piperidine and purification by column chromatography on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (activity stage II-II).

Yield: 29.3 % of theory;

Melting point: 220-225°C;

10 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> × 0.7 H<sub>2</sub>O × 0.7 EtOH

Calc.: C 63.12 H 4.92 N 17.39

Found: 63.19 4.96 17.03

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 438

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 438

15

5.3 Mixture of 3-{(Z)-1-[4-((1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone (75 %) and

3-{(Z)-1-[3-((1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone (25 %)  
20

---

Prepared from 1-acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethyldene)-5-nitro-2-indolinone and 1.5 equivalents of a crude mixture of 4-[(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]aniline and 3-  
25 [(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]aniline [prepared from 2-benzyl-imidazoline x hydrochloride by reacting with ammonium nitrate in concentrated sulphuric acid, acylation of the resulting (70:30) mixture of 2-(4-nitrobenzyl)- and 2-(3-nitro-benzyl)-imidazoline with di-tert.butyl  
30 pyrocarbonate and subsequent catalytic hydrogenation] in DMF (120°C, 1 hour), treatment with piperidine and finally purification by column chromatography on silica gel with toluene/EtOac/EtOH (4:2:1) as eluant.

Yield: 56 % of theory;

35 Melting point: 200°C;

C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

Calc.: C 66.02 H 5.54 N 13.27

Found: 66.44 5.38 12.91

Calc.: molar peak  $M^+$  = 539

Found: molar peak  $M^+$  = 539

5

Example 6

3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl)anilino]-  
1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.3 H<sub>2</sub>O (I)

10 and

3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-  
indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O (II)

---

15 (a) 4-amino-benzylidene-hydantoin (A) and 4-amino-benzyl-  
hydantoin (B)

---

Crude 4-nitro-benzylidene-hydantoin, melting point 310°C  
(prepared by refluxing 4-nitro-benzaldehyde with hydantoin  
at 155°C for 8 hours in glacial acetic acid in the  
20 presence of sodium acetate) is hydrogenated in DMF on  
palladium/charcoal (10%) at 20°C and 3.5 bar. After  
evaporation *in vacuo* and digesting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (7:1)  
a product is obtained, melting point 185-190°C, which  
according to DC (silica gel; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:1)) and MS  
25 consists of (A) ( $R_f$  = 0.60;  $M^+$  = 203), a great deal of (B)  
( $R_f$  = 0.52;  $M^+$  = 205) and an unknown third substance (C)  
( $R_f$  = 0.39).

(b) (I) and (II)

30 0.70 g (2 mmol) of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-  
phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 0.61 g (~3  
mmol) of the product obtained in (a), melting point 185-  
190°C, are heated in 6 ml of DMF for 1 hour at 120°C.  
After cooling to 20°C, 1 ml of piperidine are added and



the mixture is stirred for 1 hour. Water and solid sodium chloride are added, the precipitate is filtered off and purified by column chromatography on silica gel with the eluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1).

5

First (I) is eluted ( $R_f = 0.68$ ):

3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl)anilino]-  
1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone x 0.3  $\text{H}_2\text{O}$  (I)

Yield: 0.105 g (11.2 % of theory);

10 Melting point: 310-315°C;

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 \times 0.3 \text{ H}_2\text{O}$

Calc.: C 63.23 H 4.16 N 14.75

Found: 63.18 4.26 14.72

Calc.: molar peak  $M^+ = 469$

15 Found: molar peak  $M^+ = 469$

Then (II) is eluted ( $R_f = 0.55$ ):

3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-  
20 indolinone x  $\text{H}_2\text{O}$  (II)

Yield: 0.045 g (4.8 % of theory);

Melting point: 280-285°C;

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \times \text{H}_2\text{O}$

Calc.: C 61.85 H 3.94 N 14.43

25 Found: 61.56 4.16 14.32

Calc.: molar peak  $M^+ = 467$

Found: molar peak  $M^+ = 467$

Example 7

3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.2 H<sub>2</sub>O

---

(a) 4-amino-benzylidene-hydantoin (A)

To 3 g (12.9 mmol) of crude 4-nitro-benzylidene-hydantoin, melting point 300°C (prepared as described in Example 6 under (a)) in 50 ml 80% acetic acid are added 3 g of iron powder at 100°. After 30 minutes the mixture is filtered over kieselguhr and the filtrate is evaporated down in vacuo. The evaporation residue is divided between EtOAc and dilute aqueous ammonia solution; before the separation of the phases the mixture is filtered once more through kieselguhr. The organic phase is washed with water, dried, filtered and evaporated down in vacuo. The yellow foam obtained (0.80 g; 30.6% of theory) predominantly contains 4-amino-benzylidene-hydantoin (A) ( $R_f$  = 0.55), but no 4-amino-benzyl-hydantoin (B) ( $R_f$  = 0.48), according to DC (silica gel; toluene/EtOAc/EtOH (4:2:1)).

(b) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.2 H<sub>2</sub>O

0.92 g (2.6 mmol) of 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone and 0.80 g (3.9 mmol) of the 4-amino-benzylidene-hydantoin obtained in (a) are heated in 8 ml of DMF for 2 hours at 120°C. After cooling to 20°C 1 ml of piperidine are added and the mixture is stirred for 1 hour. The yellow precipitate formed is filtered off, washed with MeOH and ether and dried at 80°C.

Yield: 0.54 g (44.3 % of theory);

Melting point: 370°C;

DC-R<sub>f</sub> = 0.52 (silica gel; methylene chloride/ methanol  
(10:1))

C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> × 0.2 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 63.69 H 3.72 N 14.86

5 Found: 63.70 4.05 14.69

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 467

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 467

The following was obtained analogously to Example 7:

10

3-{(Z)-1-[3-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)-methyl)-  
anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 0.25  
H<sub>2</sub>O

15

(a) 3-amino-benzylidene-hydantoin (A)

2.3 g (10 mmol) of crude 3-nitro-benzylidene-hydantoin,  
melting point 280-284°C, (prepared as described in Example  
6 in (a)) are hydrogenated in 60 ml of DMF and 40 ml EtOH  
on 2 g of Raney nickel for 36 hours at 20°C and 3.5 bar.

20

It is filtered over kieselguhr and the filtrate is  
evaporated down *in vacuo*. The evaporation residue is  
crystallised with ether.

Yield: 1.5 g (74 % of theory);

Melting point: 225-230°C.

25

(b) 3-{(Z)-1-[3-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-  
indolinone × 0.25 H<sub>2</sub>O

30

Prepared from 3-(1-ethoxy-1-phenylmethylidene)-5-nitro-2-  
indolinone and 1 equivalent of the 3-amino-benzylidene-  
hydantoin obtained in (a) in DMF (1 hour, 120°C). After  
cooling in the ice bath water is added, the precipitate  
is filtered off and washed with water, MeOH and ether.  
Yield: 80 % of theory;

Melting point: 361°C;

$C_{25}H_{17}N_5O_5 \times 0.25 H_2O$

Calc.: C 63.62 H 3.74 N 14.84

Found: 63.62 3.78 14.86

5 Calc.: molar peak  $M^+$  = 467

Found: molar peak  $M^+$  = 467

Example 8

10 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times H_2O$

---

(a) 4-(4-nitro-phenyl)-imidazole

Prepared by nitrogenating 4-phenyl-imidazole in  
15 concentrated sulphuric acid with ammonium nitrate  
analogously to Example D (64 % of theory; melting point:  
220°C) or by heating  $\pi$ -bromo-acetophenone in formamide  
(160°C, 2.5 hours) (53 % of theory; melting point: 220-  
222°C).

20

(b) 1-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole

Prepared by reacting 4-(4-nitro-phenyl)-imidazole in DMSO  
with potassium-tert.butoxide at 0°C and then with  
methyl iodide at 20-25°C.

25 Yield: 76 % of theory;

Melting point: 176-178°C.

(c) 4-(4-amino-phenyl)-1-methyl-imidazole

Prepared by hydrogenation of 1-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-  
30 imidazole in MeOH on palladium/charcoal (10 %) at 20°C and  
3.5 bar.

Yield: 93 % of theory;

Melting point: 167-170°C.

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-1-methyl-imidazole in DMF (120°C, for 2 hours), subsequent treatment with 3 equivalents of 1N sodium hydroxide solution in MeOH (20°C, 1 hour) and precipitation with water.

Yield: 81 % of theory;

10 Melting point: 275-278°C;

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O  $\times$  H<sub>2</sub>O

Calc.: C 73.15 H 5.40 N 13.65

Found: 73.55 5.42 13.75

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 392

15 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 392

The following compounds were obtained analogously to Example 8:

20 8.1 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-1-methyl-imidazole in DMF followed by treatment with sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 92 % of theory;

Melting point: 302-305°C;

30 C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 67.26 H 4.52 N 15.69

Found: 67.41 4.47 15.78

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 437

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 437

8.2 3-{(Z)-1-[4-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

5 Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3 equivalents of 4-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-aniline  $\times$  HBr (melting point: 240-250°C) and 1.7 equivalents of triethylamine in DMF followed by treatment with sodium  
10 hydroxide solution in MeOH.

Yield: 91 % of theory;

Melting point: 350-354°C;

C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  H<sub>2</sub>O

Calc.: C 65.85 H 4.09 N 17.06

15 Found: 66.08 3.81 17.06

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 474

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 474

8.3 3-{(Z)-1-[4-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethyldene}-2-indolinone with 1.3 equivalents of 4-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-aniline  $\times$  HBr (melting  
25 point: 245-250°C) and 1.7 equivalents of triethylamine in DMF followed by treatment with sodium hydroxide solution in MeOH.

Yield: 58 % of theory;

Melting point: 300-302°C;

30 C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 73.96 H 4.60 N 15.97

Found: 74.27 4.64 15.72

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 429

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 429

Example 9

3-{(Z)-1-[4-(5-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-2-indolinone  $\times$  0.25 H<sub>2</sub>O

---

(a) 5-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole

Prepared by nitrogenation of 5-methyl-4-phenyl-imidazole (melting point: 185-188°C) in concentrated sulphuric acid with ammonium nitrate analogously to Example D.

Yield: 78 % of theory;

Melting point: 206-210°C.

(b) 4-(4-amino-phenyl)-5-methyl-imidazole

Prepared by hydrogenation of 5-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole in MeOH on palladium/charcoal (10%) at 20°C and 3.5 bar.

Yield (crude): 100 % of theory;

Melting point: 195-198°C.

(c) 3-{(Z)-1-[4-(5-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-2-indolinone  $\times$  0.25 H<sub>2</sub>O

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylenidene}-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-5-methyl-imidazole in DMF (100°C, for 2 hours), subsequent treatment with 6.7 equivalents of piperidine (20°C, 0.5 hours) and precipitation with water.

Yield: 77 % of theory;

Melting point: 300-305°C;

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O  $\times$  0.25 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 75.64 H 5.20 N 14.11

Found: 75.81 5.27 14.04

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 392

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 392

The following compounds were obtained analogously to Example 9:

9.1 3-{(Z)-1-[4-(5-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-5-methyl-imidazole in DMF followed by treatment with 6.7 equivalents of piperidine.

Yield: 88 % of theory;

Melting point: 340-345°C;

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

15 Calc.: C 67.25 H 4.52 N 15.69

Found: 67.29 4.46 15.81

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 437

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 437

20 9.2 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

(a) 2-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole

Prepared by nitrogenation of 2-methyl-4-phenyl-imidazole (melting point: 154-156°C) in concentrated sulphuric acid with ammonium nitrate analogously to Example D.

Yield: 34 % of theory;

Melting point: 216-219°C.

30 (b) 4-(4-amino-phenyl)-2-methyl-imidazole

Prepared by hydrogenation of 2-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole in MeOH on palladium/charcoal (10 %) at 20°C and 3.5 bar.

Yield (crude, foam): 100 % of theory;



(c) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-2-methyl-imidazole in DMF (100°C, 0.5 hours), subsequent treatment with 6.7 equivalents of piperidine (20°C, 0.5 hours) and precipitation with water.

Yield: 75 % of theory;

10 Melting point: 338-340°C;

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  H<sub>2</sub>O

Calc.: C 65.93 H 4.65 N 15.38

Found: 66.19 4.68 15.26

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 437

15 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 437

9.3 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazole-5-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.4 H<sub>2</sub>O

---

20 (a) 1-methyl-5-(4-nitro-phenyl-imidazole

Prepared by heating 3.8 g (20 mmol) of 4-(4-nitro-phenyl)-imidazole (melting point: 220-222°C), 2.5 ml (25 mmol) of acetic anhydride and 1.9 ml (30 mmol) of methyl iodide in 50 ml acetonitrile in a glass bulb (80°C, 24 hours). The mixture is evaporated down in vacuo, EtOAc and 1N

hydrochloric acid are added to the evaporation residue, then made alkaline with dilute aqueous ammonia and the phases are separated. The organic phase is washed with water, dried and evaporated down in vacuo. The evaporation

30 residue (3.4 g) is purified by column chromatography on silica gel eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1), 1-methyl-4-phenyl-imidazole (R<sub>f</sub> = 0.75) being eluted first, then the desired 1-methyl-5-phenyl-imidazole (R<sub>f</sub> = 0.57) followed by a large amount of 4-(4-nitro-phenyl)-imidazole (R<sub>f</sub> =  
35 0.42).

Yield: 0.40 g (9.8 % of theory);

Melting point: 167-170°C.

(b) 5-(4-amino-phenyl)-1-methyl-imidazole

- 5 Prepared by hydrogenation of 1-methyl-5-(4-nitro-phenyl)-imidazole in MeOH on palladium/charcoal (10 %) at 20°C and 3.5 bar.

Yield (crude): 90 % of theory;

Melting point: 130°C.

10

(c) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazole-5-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 0.4 H<sub>2</sub>O

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3

- 15 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-2-methyl-imidazole in DMF (120°C, 1 hour), subsequent treatment with 4.2 equivalents of piperidine (20°C, 1 hour) and precipitation with water.

Yield: 95 % of theory;

- 20 Melting point: 365-368°C;

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> × 0.4 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 67.53 H 4.49 N 15.75

Found: 67.65 4.65 16.00

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 437

- 25 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 437

9.4 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 1.5 H<sub>2</sub>O

- 30 (a) 2-acetylamino-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole

Prepared by reacting m-bromo-4-nitro-acetophenone with 3 equivalents of 1-acetyl-guanidine in DMF (ambient temperature, 5 days) and final purification by column chromatography on silica gel eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH

- 35 (20:1).

Yield: 35 % of theory (foam).

(b) 2-acetylamino-4-(4-amino-phenyl)-imidazole

Prepared by catalytic hydrogenation of the nitro compound  
5 obtained in (a) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) on palladium/charcoal  
(10 %) at ambient temperature and 3.5 bar for 2 hours.  
Yield (crude): 100 % of theory (foam).

(c) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazole-4-yl)anilino]-  
10 1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 1.5 H<sub>2</sub>O

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-  
phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 2 equivalents  
of crude 2-acetylamino-4-(4-amino-phenyl)-imidazole in DMF  
(120°C, for 2 hours), subsequent treatment with 3.8  
15 equivalents of piperidine (20°C, 1 hour) and precipitation  
with water.

Yield: 56 % of theory;

Melting point: 275°C;

C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> × 1.5 H<sub>2</sub>O

20 Calc.: C 61.53 H 4.57 N 16.56

Found: 61.41 4.70 17.10

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 480

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 480

25 9.5 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-5-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone ×  
H<sub>2</sub>O × 0.1 DMF

---

(a) 2-acetylamino-5-methyl-4-phenyl-imidazole

30 Prepared by reacting 2-bromo-propiophenone with 3  
equivalents of 1-acetyl-guanidine in DMF (ambient  
temperature, 3 days).

Yield: 49 % of theory;

Melting point: 188-191°C.

(b) 2-acetylamino-5-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-imidazole

Prepared analogously to Example D by reacting 2-acetyl-amino-5-methyl-4-phenyl-imidazole with ammonium nitrate in concentrated sulphuric acid.

5 Yield: 87 % of theory;  
Melting point: 265-270°C.

(c) 2-acetylamino-5-methyl-4-(4-amino-phenyl)-imidazole

10 Prepared by catalytic hydrogenation of the nitro compound obtained in (b) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) on palladium/charcoal (10 %) at ambient temperature and 3.5 bar for 2 hours.

Yield : 92 % of theory;  
Melting point: 230-235°C.

15 (d) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-5-methyl-1H-imidazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone ×  
H<sub>2</sub>O × 0.1 DMF

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5  
20 equivalents of 2-acetylamino-5-methyl-4-(4-amino-phenyl)-imidazole in DMF (100°C, 1 hour), subsequent treatment with 5 equivalents of piperidine (20°C, 0.5 hours) and precipitation with water.

Yield: 69 % of theory;  
25 Melting point: 300-305°C;

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> × H<sub>2</sub>O × 0.1 DMF

Calc.: C 63.01 H 4.72 N 16.44

Found: 63.21 4.66 16.97

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 494

30 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 494

9.6 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

---

(a) 4-(3-nitro-phenyl)-imidazole

- 5 Prepared by heating  $\alpha$ -bromo-3-nitro-acetophenone in formamide (160°C, 2.5 hours).  
Yield: 86 % of theory;  
Melting point: 210-212°C (Lit. melting point: 224°C).

10 (b) 4-(3-amino-phenyl)-imidazole x 2 HCl

Prepared by catalytic hydrogenation of the nitro compound obtained in (a) in MeOH on palladium/charcoal (10%) at ambient temperature and 3.5 bar for 2 hours and subsequent addition of ethanolic hydrochloric acid.

- 15 Yield: 85 % of theory;  
Melting point: 296°C.

(c) 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

---

- 20 Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-(3-amino-phenyl)-imidazole x 2 HCl and 3.25 equivalents of triethylamine in DMF (100°C, for 1.5 hours), subsequent treatment with 5 equivalents of
- 25 piperidine (20°C, 1 hour) and precipitation with water.  
Yield: 95 % of theory;  
Melting point: 365°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3$

Calc.: C 68.08 H 4.05 N 16.54

- 30 Found: 67.68 4.38 16.25

Calc.: molar peak  $M^+$  = 423

Found: molar peak  $M^+$  = 423

9.7 3-{(Z)-1-[4-(1H-tetrazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

---

(a) 5-(4-amino-phenyl)-1H-tetrazole

5 Prepared by catalytic hydrogenation of 5-(4-nitro-phenyl)-1H-tetrazol in MeOH on platinum dioxide (ambient temperature, 3.5 bar, 40 minutes).

Yield: 87 % of theory;

Melting point: 264-268°C.

10

(b) 3-{(Z)-1-[4-(1H-tetrazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3  
15 equivalents of 5-(4-amino-phenyl)-1H-tetrazole in DMF (125°C, for 2 hours), subsequent treatment with 6.7 equivalents of piperidine (20°C, 1 hour) and precipitation with water.

Yield: 40 % of theory;

20 Melting point: >400°C;

$C_{22}H_{15}N_7O_3$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 425

Found: molar peak  $M^+$  = 425

25 9.8 3-{(Z)-1-[4-((imidazol-4-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

---

(a) 1-triphenylmethyl-4-[(1-hydroxy-1-phenyl)methyl]-1H-imidazole

30 Prepared by reacting 4-formyl-1-triphenylmethyl-1H-imidazole (melting point: 202-205°C; prepared by oxidation of the corresponding 4-hydroxymethyl compound with manganese dioxide in dioxane) with phenylmagnesium bromide in dry THF.

35 Yield: 94 % of theory;

Melting point: 187-191°C.

(b) 4-benzyl-1H-imidazole

Prepared according to Arch. Pharm. 1975, 308, 755-759 by catalytic hydrogenation of the compound obtained in (a) in  
5 MeOH on palladium/charcoal (10 %) (50°C, 3.5 bar, 7 hours).

Yield: 44 % of theory;

Melting point: 82-84°C (Lit. melting point: 85-86°C).

10 (c) 4-(4-nitro-benzyl)-1H-imidazole

Prepared according to Arch. Pharm. 1975, 308, 755-759 by reacting 4-benzyl-1H-imidazole in fuming 100% nitric acid at -10 to -5°C (30 minutes).

Yield: 63 % of theory;

15 Melting point: 162-164°C (Lit. Melting point: 161-162°C).

(d) 4-(4-amino-benzyl)-1H-imidazole

Prepared by catalytic hydrogenation of 4-(4-nitro-benzyl)-1H-imidazole in EtOH on palladium/charcoal (10%) (20°C,  
20 3.5 bar, 45 minutes).

Yield: 95 % of theory;

Melting point: 98-100°C.

25 (e) 3-{(Z)-1-[4-((imidazol-4-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.45 equivalents of 4-(4-amino-benzyl)-1H-imidazole in DMF (100°C, for 2 hours), subsequent treatment with 5  
30 equivalents of piperidine (20°C, 1 hour) and precipitation with water.

Yield: 91 % of theory;

Melting point: 322-325°C;

$C_{25}H_{19}N_5O_3$

35	Calc.:	C 68.64	H 4.38	N 16.01
	Found:	68.30	4.38	15.83

Calc.: molar peak  $M^+$  = 437

Found: molar peak  $M^+$  = 437

9.9 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

(a) 4-[2-(4-nitro-phenyl)-ethenyl]-1-triphenylmethyl-1-H-imidazole

---

Prepared by reacting 4-nitro-benzaldehyde with  
10 1.2 equivalents of (1-triphenylmethyl-1H-imidazol-4-yl)methyl-triphenylphosphonium-chloride (melting point: 240-245°C) and 2 equivalents of DBU in THF/EtOH (1:1) (20°C, for 2 hours) and precipitation with water.  
Yield of an (E)-isomer (with a trace of the rather more  
15 polar (Z) isomer): 50 % of theory;  
Melting point: 280-285°C.

A mixture of the (E/Z) isomers (~3:4) was obtained from the mother liquor of the (E)-isomer by column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as eluant:  
20 Yield: 43 % of theory (foam).

(b) 4-[2-(4-nitro-phenyl)-(E/Z)-ethenyl]-1-H-imidazole

Prepared by refluxing the mixture of the (E/Z) isomers (~3/4) obtained in (a) in 1N hydrochloric acid (4 hours)  
25 and column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) as eluant.  
Yield of (E/Z) isomers (~3:4) mixture : 96 % of theory (foam).

30 (c) 4-[2-(4-amino-phenyl)-ethyl]-1-H-imidazole

Prepared by catalytic hydrogenation of the mixture of the (E/Z) isomers (~3/4) obtained in (b) in EtOH on palladium/charcoal (10 %) (20°C, 3.5 bar, 1 hour).  
Yield: 98 % of theory;  
35 Melting point: 165-167°C.



(d) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 0.5 H<sub>2</sub>O

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3 equivalents of 4-[2-(4-amino-phenyl)-ethyl]-1-H-imidazole in DMF (120°C, 0.5 hours), subsequent treatment with 4.2 equivalents of piperidine (20°C, 1 hour) and precipitation with water.

Yield: 72 % of theory;  
Melting point: 305-307°C;

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> × 0.5 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 67.82 H 4.82 N 15.21

Found: 68.07 4.75 14.74

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 451

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 451

9.10 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone × 0.5 H<sub>2</sub>O

(a) 4-[2-(4-nitro-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazole

Prepared by refluxing the 4-[2-(4-nitro-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-triphenylmethyl-1-H-imidazole (melting point: 280-285°C) obtained in Example 9.9 (a) in 1N hydrochloric acid (4 hours) and column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) as eluant.

Yield: 97 % of theory;  
Melting point: 185-188°C.

(b) 4-[2-(4-amino-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazole

Prepared by treating the nitro compound obtained in (a) in 80% acetic acid with iron powder at 70°C.

Yield: 71 % of theory;  
Melting point: 228-230°C.

(c) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-[2-(4-amino-phenyl)-(E)-ethenyl]-1-H-imidazole in DMF (110°C, for 1.5 hours), subsequent treatment with 3 equivalents of piperidine (20°C, 0.5 hours) and precipitation with water.

Yield: 89 % of theory;

10 Melting point: 338-342°C;

C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 68.11 H 4.40 N 15.28

Found: 68.15 4.27 15.21

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 449

15 Found: molar peak M<sup>+</sup> = 449

9.11 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

20

(a) 5-(4-amino-benzylidene)-thiazolidin-2,4-dione

Prepared by catalytic hydrogenation of 5-(4-nitro-benzylidene)-thiazolidin-2,4-dione [melting point: 265-270°C; obtained by heating 4-nitro-benzaldehyde and 2 equivalents of thiazolidin-2,4-dione in the presence of piperidine in toluene using a water separator] in glacial acetic acid on palladium/charcoal (10%) (50°C, 3.5 bar, 0.5 hours).

Yield: 62 % of theory;

30 Melting point: 256-260°C.

(b) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O

---

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 5-(4-amino-benzylidene)-thiazolidin-2,4-dione in DMF (120°C, for 2 hours), subsequent treatment  
5 with 6 equivalents of piperidine (20°C, 0.5 hours), evaporation *in vacuo* and trituration with EtOH.

Yield: 27 % of theory;

Melting point: 328-333°C;

$C_{25}H_{16}N_4O_5S \times 0.5 H_2O$

10 Calc.: C 60.84 H 3.47 N 11.35

Found: 60.46 3.83 11.23

Calc.: molar peak  $M^+$  = 484

Found: molar peak  $M^+$  = 484

15 9.12 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-thiazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

---

(a) 5-(4-amino-benzyl)-thiazolidin-2,4-dione

20 Prepared by catalytic hydrogenation of 5-(4-amino-benzylidene)-thiazolidin-2,4-dione in glacial acetic acid on palladium/charcoal (10%) (50°C, 3.5 bar, 6 hours).

Yield: 42 % of theory;

Melting point: 135-140°C.

25

(b) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-thiazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting 1-acetyl-3-{1-ethoxy-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.2  
30 equivalents of 5-(4-amino-benzyl)-thiazolidin-2,4-dione in DMF (120°C, 1 hour), subsequent treatment with 6.7 equivalents of piperidine (20°C, 1 hour), evaporation *in vacuo* and trituration with EtOH/water (1:1).

35 Yield: 96% of theory;

Melting point: 265-270°C;

$C_{25}H_{18}N_4O_5S$

Calc.: C 61.72 H 3.73 N 11.52

Found: 61.83 3.90 11.28

5 Calc.: molar peak  $M^+$  = 486

Found: molar peak  $M^+$  = 486

9.13 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  0.6  $H_2O$

10

---

Prepared by reacting 3-{1-ethoxy-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-2-ethyl-imidazole in DMF (120°C, 1,5 hours) and precipitation with water.

15 Yield: 81 % of theory;

Melting point: 254-256°C.

$C_{26}H_{21}N_5O_3 \times 0.6 \times H_2O$

Calc.: C 67.55 H 4.84 N 15.15

Found: 67.49 5.07 15.23

20 Calc.: molar peak  $M^+$  = 451

Found: molar peak  $M^+$  = 451

9.14 3-{(Z)-1-[4-(2-n-Propyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$   $H_2O$

25

---

Prepared by reacting 3-{1-ethoxy-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-2-n-propyl-imidazole in DMF (120°C, 1 hour) and precipitation with water.

30 Yield: 67 % of theory;

Melting point: 180°C.

$C_{27}H_{23}N_5O_3 \times H_2O$

Calc.: C 67.07 H 5.21 N 14.48

Found: 67.08 5.33 14.48

Calc.: molar peak  $M^+$  = 465

Found: molar peak  $M^+$  = 465

2.15 3-{(Z)-1-[4-(2-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times H_2O$

Prepared by reacting 3-{1-ethoxy-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone with 1.3 equivalents of 4-(4-amino-phenyl)-2-isopropyl-imidazole in DMF (120°C, 1 hour) and precipitation with water.

Yield: 75 % of theory;

Melting point: 202-202°C.

$C_{27}H_{23}N_5O_3 \times H_2O$

Calc.: C 67.07 H 5.21 N 14.48

15 Found: 67.20 5.29 14.45

Calc.: molar peak  $M^+$  = 465

Found: molar peak  $M^+$  = 465

#### Example 10

20

3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

25 (a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methylidene]-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting 1-acetyl-5-nitro-2-indolinone with one equivalent of 4-trifluoromethyl-benzoic acid in dry DMF in the presence of 1 equivalent each of TBTU and HOBT and 5 equivalents of Hünig's base (20°C, 4 hours), stirring into dilute hydrochloric acid, filtering the precipitate, dissolving the precipitate in EtOAc, drying the organic phase and evaporation in vacuo and purifying the evaporation residue by column chromatography on silica gel with  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1) as eluant.

35 Yield: 86 % of theory;

Melting point: 177°C;

Enol reaction (with FeCl<sub>3</sub> solution in EtOH): positive.

5 (b) 3-[1-bromo-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting the compound obtained in (a) with 1.2 equivalents of triphenylphosphine and 1.1 equivalents of tetrabromo-methane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (for 1 hour at 0°C, overnight at ambient temperature), the addition of 2 equivalents of  
10 piperidine and stirring at ambient temperature for 1.5 hours, and evaporation *in vacuo* and purification of the evaporation residue by column chromatography on silica gel with cyclohexane/EtOAc (1:1) as eluant.

Yield: 5.6 % of theory;

15 Melting point: 222-225°C;

C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 412/414 (1 Br)

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 412/414 (1 Br)

20 (c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting the bromine compound obtained in (b) with 2 equivalents of 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline × 2 HCl (melting point: 350°C) and 3.9 equivalents of  
25 triethylamine in toluene/DMF (2:1) for 2 hours at 40°C, pouring into dilute ammonia and purification of the precipitate obtained by column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/conc. ammonia (10:1:0.1) as eluant.

Yield: 17.4 % of theory;

30 Melting point: 358°C;

C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 491

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 491

The following compound was obtained analogously to Example 10:

10.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyano-phenyl)methylidene}-2-indolinone

---

(a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyano-phenyl)methylidene]-2-indolinone

---

Prepared from 1-acetyl-2-indolinone and 3-cyano-benzoic acid in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hünig's base (35°C, for 2 hours) and final purification by column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) as eluant.

Yield: 62 % of theory;

Melting point: 173-175°C;

Enol reaction (with FeCl<sub>3</sub> solution in EtOH): positive.

(b) 3-[1-bromo-1-(3-cyano-phenyl)methylidene]-2-indolinone

Prepared by reacting the compound obtained in (a) with triphenylphosphine and tetrabromo-methane in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and final purification by column chromatography on silica gel with cyclohexane/EtOAc (1:1) as eluant.

Yield: 14 % of theory;

Melting point: 218°C;

C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 324/326 (1 Br)

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 324/326 (1 Br)

(c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyano-phenyl)-methylidene}-2-indolinone

Prepared by reacting the bromine compound obtained in (b) with 4 equivalents of 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline × 2 HCl (melting point: 350°C) and 6 equivalents of triethylamine in toluene/DMF (3:2) (60°C, 4 hours), pouring into dilute ammonia, separation of the organic phase and purification

thereof by column chromatography on silica gel with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc. ammonia}$  (10:1:0.15) as eluant.

Yield: 3.3 % of theory;

Melting point: 76°C;

5 DC- $R_f$  = 0.43 [silica gel;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc. ammonia}$  (100:10:1)]

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 403

Found: molar peak  $M^+$  = 403

10

Example 11

3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

15

---

(a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methyl-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

---

Prepared analogously to Example 10(a) from 1-acetyl-5-nitro-2-indolinone and 4-methyl-benzoic acid in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hünig's base (20°C, overnight) and final purification by column chromatography on silica gel with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as eluant.

20

Yield: 53 % of theory;

Melting point: 175°C;

25 Enol reaction (with  $\text{FeCl}_3$  solution in EtOH): positive.

(b) 1-acetyl-3-[1-chlor-1-(4-methyl-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

---

3.55 g (10.5 mmol) of 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methyl-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone and 2.40 g (11.5 mmol) of  $\text{PCl}_5$  are heated in 60 ml toluene for 2 hours at 80°C. The mixture is evaporated down *in vacuo*, fresh toluene is added to the evaporation residue, it is evaporated down again and this procedure is repeated once more. The evaporation residue is dissolved in a little

30

35



toluene with heating. During slow cooling an isomer, probably the (Z) isomer, crystallised out. A mixture of the (Z) and (E) isomers was also obtained from the mother liquor by column chromatography on silica gel with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

5 (Z)-isomer:

Yield: 46 % of theory;

Melting point: 201-202°C;

DC- $R_f$  = 0.54 [silica gel;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /toluene (5:2)];

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$

10 Calc.: molar peak  $M^+$  = 356/358 (1 Cl)

Found: molar peak  $M^+$  = 356/358 (1 Cl)

mixture of (Z/E) isomers:

Yield: 37 % of theory;

Melting point: 168-170°C;

15 DC- $R_f$  = 0.54 and 0.49 [silica gel;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /toluene (5:2)];

Both DC spots indicate the molar peak  $M^+$  = 356/358 (1 Cl).

(c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

20 Prepared by reacting the (Z) isomer obtained in (b) (melting point: 201-202°C) with 1.1 equivalent of 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline  $\times$  2 HCl (melting point: 350°C) and 3.3 equivalents of  $\text{NaHCO}_3$  in DMF (50°C, 1 hour), pouring into dilute ammonia, extraction with EtOac, separation of  
25 the organic phase and purification thereof by column chromatography on silica gel with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/conc. ammonia (10:1:0.1) as eluant.

Yield: 4.6 % of theory;

Melting point: 297°C;

30  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$

Calc.: molar peak  $(M+H)^+$  = 438

Found: molar peak  $(M+H)^+$  = 438

The following compounds were obtained analogously to Example 11:

11.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene}-2-indolinone

---

(a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-brom-phenyl)methylidene]-2-indolinone

---

Prepared analogously to Example 10(a) from 1-acetyl-2-indolinone and 4-bromo-benzoic acid in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hünig's base (20°C, overnight) and final purification by column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) as eluant.

Yield: 81 % of theory;

Melting point: 140-142°C;

Enol reaction (with FeCl<sub>3</sub> solution in EtOH): positive.

(b) 1-acetyl-3-[1-chloro-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-2-indolinone

20

---

1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-2-indolinone and 2 equivalents of PCl<sub>5</sub> are heated in toluene for 1 hour at 100°C. The mixture is filtered, evaporated down in vacuo and petroleum ether is added to the oily evaporation residue.

Yield: 46 % of theory;

Melting point: 177-178°C;

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>2</sub>

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 375/377/379 (1 Br, 1 Cl)

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 375/377/379 (1 Br, 1 Cl)

(c) 3-[Chloro-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-2-indolinone

Prepared from the compound obtained in (b) by reacting with 1 equivalent of piperidine in MeOH (5 hours, 40°C)

Yield: 46 % of theory;

Melting point: 260-262°C;

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrClNO

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 333/335/337 (Br, Cl)

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 333/335/337 (Br, Cl)

5

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene}-2-indolinone

---

Prepared by reacting the compound obtained in (c) with 1.2 equivalents of 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline × 2 HCl

10 (melting point: 350°C) and 6 equivalents of Hünig's base in DMF (80°C, 6 hours; 100°C, for 2 hours), pouring into water, extraction with EtOac, separation of the organic phase and purification thereof by column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) as eluant.

15 Yield: 8.2 % of theory;

Melting point: 332-336°C;

C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 456/458 (1 Br)

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 456/458 (1 Br)

20

11.2 3-{(Z)-1-[4-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-methyl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

---

25 (a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

---

Prepared analogously to Example 10(a) from 1-acetyl-5-nitro-2-indolinone and 4-bromo-benzoic acid in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hünig's base (20°C, overnight) and evaporation in vacuo. A sample of the crude

30 product obtained was purified by column chromatography on silica gel with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) as eluant.

Melting point: 313°C;

Enol reaction (with FeCl<sub>3</sub> solution in EtOH): positive.

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O

Calc.: molar peak  $M^+$  = 402/404 (Br)

Found: molar peak  $M^+$  = 402/404 (Br)

5 (b) 1-acetyl-3-[1-chloro-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

Prepared from the crude product obtained in (a) by heating with 2 equivalents of  $PCl_5$  in dry toluene (3 hours,  $80^\circ C$ ), evaporation *in vacuo* and trituration with ether.

Yield: 59 % of theory;

10 Melting point:  $202-205^\circ C$ ;

$C_{17}H_{10}BrClN_2O_4$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 420/422/424 (Br, Cl)

Found: molar peak  $M^+$  = 420/422/424 (Br, Cl)

15 (c) 3-[1-Chloro-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

Prepared from the compound obtained in (b) by dropwise addition of enough of a dilute solution of sodium methoxide in MeOH at ambient temperature, to ensure that  
20 no more starting compound can be detected by DC testing.

Yield: 88 % of theory;

Melting point:  $263-265^\circ C$ ;

$C_{17}H_8BrClN_2O_3$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 378/380/382 (Br, Cl)

25 Found: molar peak  $M^+$  = 378/380/382 (Br, Cl)

(d) 3-[(Z)-1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-methyl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting the compound obtained in (c) with 1  
30 equivalent of 4-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-methyl)aniline and 2 equivalents of Hünig's base in DMF ( $120^\circ C$ , 0.75 hours), pouring into water, extraction with EtOAc, separation of the organic phase and purification thereof by column chromatography on silica gel with  $CH_2Cl_2/MeOH$   
35 (15:1) as eluant.

Yield: 53 % of theory;

Melting point: 285-287°C;

$C_{26}H_{21}BrN_4O_4$

Calc.: molar peak  $MH^+$  = 532/534 (Br)

5 Found: molar peak  $MH^+$  = 532/534 (Br)

11.3 3-{(Z)-1-[4-(pyrrolidin-1-yl-methyl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene}-5-nitro-indolinone

---

10 Prepared by reacting 3-[1-chloro-1-(4-bromo-phenyl)-methylidene]-5-nitro-2-indolinone with 1 equivalent of 4-(pyrrolidin-1-yl-methyl)aniline and 2 equivalents of Hünig's base in DMF (1 hours, 120°C), pouring into water, extraction with EtOAc, separation of the organic phase and  
15 purification thereof by column chromatography on  $SiO_2$  with  $CH_2Cl_2/MeOH$  (15:1) as eluant.

Yield: 37.6 % of theory;

Melting point: 300-304°C;

$C_{26}H_{23}BrN_4O_3$

20 Calc.: molar peak  $M^+$  = 518/520 (Br)

Found: molar peak  $M^+$  = 518/420 (Br)

11.4 3-{(Z)-1-[4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)anilino]-1-[4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenylmethylidene] }-5-nitro-2-  
25 indolinone

---

(a) 1-Acetyl-3-{1-hydroxy-1-[4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]-methylidene}-5-nitro-2-indolinone

30 Prepared analogously to Example 10(a) from 1-acetyl-5-nitro-indolinone and 4-(imidazol-1-ylmethyl)benzoic acid in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hunig's base.  
Yield: 89 % of theory;  
35 Melting point: 235-237°C;

$C_{21}H_{16}N_4O_5$  (404.39)

Calc.: molar peak  $(M-H)^- = 403$

Found: molar peak  $(M-H)^- = 403$

- 5 (b) 3-{(Z)-1-[4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)anilino]-1-[4-(imidazol-1-yl-methyl)phenyl]-methylidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting the compound obtained in (a) with  $PCl_5$  in toluene analogously to Example 11(b) and

- 10 subsequently with 4-(pyrrolidin-1-yl-methyl)aniline and triethylamine in THF analogously to Example 11.1d.

Yield: 16 % of theory;

Melting point: 202-204°C;

$C_{30}N_{28}N_6O_3$  (520.60)

- 15 Calc.: molar peak  $(M+H)^+ = 521$

Found: molar peak  $(M+H)^+ = 521$

DC- $R_f = 0.7$  (silica gel; dichloromethane/methanol/ $NH_4OH$  5:1:0.01)

- 20 11.5 3-{(Z)-1[4-(1H-Imidazol-4-yl)anilino]-1-[4-(imidazol-1-yl-methyl)phenyl]methylidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared analogously to Example 11.4(b) by reacting 1-

- 25 acetyl-3-{1-hydroxy-1-[4-(imidazol-1-yl-methyl)-phenyl]methylidene}-5-nitro-2-indolinone with  $PCl_5$  in toluene and subsequently with 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline and triethylamine in THF.

Yield: 25 % of theory;

- 30 melting point: 230-235°C;

$C_{28}N_{21}N_7O_3$  (503.53)

Calc.: molar peak  $(M+H)^+ = 504$

Found: molar peak  $(M+H)^+ = 504$

- 35  $C_{27}N_{24}N_4O_5 \times H_2O$  (521.54)

Calc.: C 64.45 N 4.40 N 18.57

Found: 64.30 4.40 18.57

Example 12

5 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazolin-2-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone  $\times$  0.4 H<sub>2</sub>O

10 1-Benzoyl-3-{1-[3-cyano-anilino]-1-phenylmethyldene}-2-indolinone (melting point: 245-248°C) are added to a cold (-10°C) saturated solution of HCl gas in MeOH. After stirring overnight at ambient temperature the mixture is evaporated down at 30°C *in vacuo*, the evaporation residue is mixed with ether and dried at 20°C *in vacuo*. The crude imino-methylether-hydrochloride obtained (melting point: 15 233-237°C) is stirred together with 5 equivalents of ethylenediamine overnight at ambient temperature. After evaporation *in vacuo* ether is added and the precipitate obtained is purified by column chromatography on silica gel with MeOH/EtOac/conc. ammonia (9:1:0.5) as eluant. 20 Yield: 25 % of theory;  
Melting point: 262-267°C;

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O  $\times$  0.4 H<sub>2</sub>O

Calc.: C 74.35 H 5.41 N 14.45

Found: 74.64 5.55 14.23

25 Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 380

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 380

The following compound was obtained analogously to Example 12:

30

12.1 3-{(Z)-1-[4-((imidazolin-2-yl)methyl)-anilino]-1-phenyl-methyldene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared from 3-{(Z)-1-[4-cyanomethyl-anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone (melting point: 329°C) by treating first with saturated HCl/MeOH solution at -10°C and then with ethylenediamine, separation of 3-

5 {(Z)-1-[4-methoxycarbonylmethyl-anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone (43 % of theory, melting point: 238-240°C) by extraction from 2N acetic acid solution with methylene chloride and precipitation of the title compound by the addition of conc. ammonia to the  
10 aqueous solution.

Yield: 14.5 % of theory;

Melting point: 329-330°C

$C_{25}H_{21}N_5O_3$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 439

15 Found: molar peak  $M^+$  = 439

#### Example 13

3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone hydrochloride ×  
20 0.5 H<sub>2</sub>O × 0.8 dioxane

---

Prepared from 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone in dioxane with  
25 1.09 equivalents of 1N hydrochloric acid and evaporation *in vacuo*.

Yield: 81 % of theory;

Melting point: >400°C;

$C_{24}H_{17}N_5O_3 \times HCl \times 0.5 H_2O \times 0.8$  dioxane

30 Calc.: C 60.48 H 4.75 N 13.01

Found: 60.62 4.72 12.93

Calc.: molar peak  $M^+$  = 423

Found: molar peak  $M^+$  = 423



Example 14

3-{(Z)-1-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-(5)-yl)amino]-1-phenylmethylenidene}-2-indolinone-hydrochloride  $\times$  H<sub>2</sub>O

5

---

Prepared from 3-{(Z)-1-[4-(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-(5)-yl)amino]-1-phenylmethylenidene}-2-indolinone in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> with hydrochloric acid/EtOAc (20°C, for 2 hours).

10 Yield: 83 % of theory;

Melting point: ~290°C;

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O

Calc.: C 68.32 H 5.73 N 9.96

Found: 68.71 5.76 10.13

15 Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 367

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 367

The following was obtained analogously to Example 14:

20 14.1 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

25 Prepared from 3-{(Z)-1-[(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone by hydrogen chloride in EtOAc.

Yield: 86 % of theory;

Melting point: 299-300°C;

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  HCl  $\times$  H<sub>2</sub>O

30 Calc.: C 61.74 H 4.96 N 12.00

Found: 62.11 4.70 12.05

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 412

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 412

14.2 Mixture of 3-{(Z)-1-[4-((imidazolin-2-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  CF<sub>3</sub>COOH (75 %) and  
3-{(Z)-1-[3-((imidazolin-2-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  CF<sub>3</sub>COOH (25 %)

Prepared from the mixture of 3-{(Z)-1-[4-((1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (75 %) and 3-{(Z)-1-[3-((1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (25 %) with trifluoroacetic acid in methylene chloride.

Yield: 75 % of theory;

Melting point: 238-241°C;

15 C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  $\times$  CF<sub>3</sub>COOH

Calc.: C 58.59 H 4.01 N 12.65

Found: 58.45 3.99 12.62

Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 439

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 439

20

#### Example 15

3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-aminomethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone

25

Prepared from 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyano-phenyl)methylidene}-2-indolinone by catalytic hydrogenation on Raney nickel in saturated methanolic ammonia (20°C, 3.5 bar, 3 hours), evaporation *in vacuo* and  
trituration with ether.

Yield: 83 % of theory;

Melting point: from 101°C (decomposition);

DC-R<sub>f</sub> = 0.32 [silica gel; methylene chloride/methanol/conc. ammonia (100:10:1)]

35 C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O

Calc.: molar peak  $M^+$  = 407

Found: molar peak  $M^+$  = 407

Example 16

5

3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

10 Prepared from 3-{(Z)-1-[4-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone  $\times$  0.5 H<sub>2</sub>O and 13 equivalents of hydrazine-hydrate in EtOH by refluxing (for 72 hours), evaporation *in vacuo* and purification by column chromatography on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) as eluant.

15 Yield: 21.8 % of theory;  
Melting point: 250-255°C;

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O  $\times$  H<sub>2</sub>O

Calc.: C 70.06 H 5.14 N 17.02

Found: 70.11 5.17 17.17

20 Calc.: molar peak  $M^+$  = 393

Found: molar peak  $M^+$  = 393

Example 17

25 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times$  H<sub>2</sub>O

---

(a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

30 Prepared analogously to Example 10 from 1-acetyl-5-nitro-2-indolinone and 4-phthalimidomethyl-benzoic acid (melting point: 260-262°C; obtained from the corresponding tert.butyl ester, melting point 142-145°C with TFA) in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hünig's base (20°C,

for 2 hours), stirring in dilute hydrochloric acid, digesting the precipitate obtained in EtOAc and drying the solid substance at 100°C *in vacuo*.

Yield: 85 % of theory;

5 Melting point: 241-242°C;

Enol reaction (with FeCl<sub>3</sub> solution in EtOH): positive.

(b) 1-acetyl-3-[1-chloro-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methylidene]-5-nitro-2-indolinone

10 The enol obtained in (a) above is heated analogously to Example 11(b) with 2 equivalents of PCl<sub>5</sub> in toluene (90°C/6 hours and 110°C/6 hours), the precipitate formed on cooling was isolated, washed with toluene and dried at 75°C *in vacuo*.

15 Yield: 65 % of theory;

Melting point: 234-236°C;

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> × H<sub>2</sub>O

Calc.: C 62.22 H 3.21 N 8.37 Cl 7.06

Found: 62.25 3.31 8.27 7.20

20 Calc.: molar peak M<sup>+</sup> = 501/503 (1 Cl)

Found: molar peak M<sup>+</sup> = 501/503 (1 Cl)

(c) 1-acetyl-3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

25 A solution of 0.50 g (1 mmol) of the chlorine compound obtained in (b) in 20 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> is added to a cold (T<sub>i</sub> = -60°C) stirred suspension of 0.35 g (1.5 mmol) of 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline × 2 HCl (melting point: 350°C) and 0.77 ml (4.5 mmol) of Hünig's base in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and stirred overnight at ambient temperature. After evaporation *in vacuo* and evaporation twice with toluene *in vacuo* the residue obtained is triturated with EtOH.

30 Yield (crude): 0.47 g (75 % of theory);

Melting point: 200°C;

$C_{35}H_{24}N_6O_6$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 624

Found: molar peak  $M^+$  = 624

5

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times H_2O$

0.45 g (0.72 mmol) of the compound obtained in (c) is heated together with 0.1 ml of 80% hydrazine-hydrate (1.6 mmol) in 20 ml of  $CH_2Cl_2$ /EtOH (1:1) for 6 hours at 50°C. The mixture is evaporated down *in vacuo* and the evaporation residue is purified by column chromatography on silica gel with  $CH_2Cl_2$ /EtOH/ conc. ammonia (5:2:0.05) as eluant.

15 Yield: 0.10 g (30.7 % of theory);

Melting point: 270-275°C;

$C_{25}H_{20}N_6O_3 \times H_2O$

Calc.: C 63.82 H 4.71 N 17.86

Found: 64.26 5.13 17.20

20 Calc.: molar peak  $M^+$  = 452

Found: molar peak  $M^+$  = 452

The following compound was obtained analogously to Example 17:

25

17.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone

---

30 (a) 1-acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methylidene]-2-indolinone

Prepared analogously to Example 10(a) from 1-acetyl-2-indolinone and 4-phthalimidomethyl-benzoic acid (melting point: 260-262°C) in dry DMF in the presence of TBTU, HOBT and Hünig's base (20°C, 4 hours), stirring in dilute

hydrochloric acid, extracting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , evaporating the dried organic extract *in vacuo*, triturating the evaporation residue with EtOac and drying the solid substance.

- 5 Yield: 69 % of theory;  
Melting point: 200-201°C;  
Enol reaction (with  $\text{FeCl}_3$  solution in EtOH): positive.

10 (b) 1-acetyl-3-[1-chloro-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methylidene]-2-indolinone

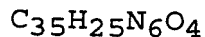
Prepared analogously to Example 11(b) from the enol obtained in (a) with 2 equivalents of  $\text{PCl}_5$  in toluene (100°C/1 hour), evaporated down *in vacuo* until it starts to turn cloudy, petroleum ether is added, the precipitate  
15 formed is isolated, washed with petroleum ether and dried at 75°C *in vacuo*.

Yield: 85 % of theory;  
Melting point: 207-208°C;  
 $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$

- 20 Calc.: molar peak  $\text{M}^+$  = 456/458 (1 Cl)  
Found: molar peak  $\text{M}^+$  = 456/458 (1 Cl)

(c) 1-acetyl-3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-phthalimidomethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone

- 25 Prepared from the chlorine compound obtained in (b) and two equivalents of 4-(1H-imidazol-4-yl)aniline  $\times$  2 HCl (melting point: 350°C) and 3 equivalents of Hünig's base in DMF (80°C, 1 hour), by the addition of EtOac and washing with water, evaporation of the organic phase *in*  
30 *vacuo* and purification of the evaporation residue by column chromatography on silica gel with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{conc. ammonia}$  (15:1:0.1) as eluant.  
Yield: 26 % of theory (foam);  
Melting point: 200°C;



Calc.: molar peak  $M^+$  = 579

Found: molar peak  $M^+$  = 579

- 5 (d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone

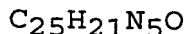
Prepared from the compound obtained in (c) together with 3 equivalents of hydrazine-hydrate in EtOH (70°C/4 hours), evaporation *in vacuo* and final purification by column

- 10 chromatography on silica gel with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{conc.}$

ammonia (4:1:0.1) as eluant.

Yield: 50 % of theory;

Melting point: 224-225°C;



- 15 Calc.: molar peak  $M^+$  = 407

Found: molar peak  $M^+$  = 407

#### Example 18

- 20 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone

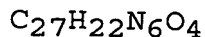
---

3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone  $\times \text{H}_2\text{O}$  is stirred

- 25 into dry dioxane together with 1.2 equivalents of acetic anhydride and a few drops of glacial acetic acid overnight at ambient temperature. The mixture is evaporated down *in vacuo* and the evaporation residue is triturated with ether.

- 30 Yield: 83 % of theory;

Melting point: 170°C;



Calc.: molar peak  $M^+$  = 494

Found: molar peak  $M^+$  = 494

The following compounds were obtained analogously to Example 18:

- 5    18.1 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-N-acetylaminomethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone

Prepared from 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone in dry  
10 dioxane with acetic anhydride and some glacial acetic acid (ambient temperature, 24 hours), evaporation in vacuo and trituration of the evaporation residue with ether.

Yield: 88 % of theory;

Melting point: 186-188°C;

- 15     $C_{27}H_{23}N_5O_2$

Calc.:      molar peak  $M^+$  = 449

Found:      molar peak  $M^+$  = 449

- 20    18.2 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

Prepared from 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone ×  
HCl × H<sub>2</sub>O in glacial acetic acid with acetic anhydride in  
25 the presence of Hünig's base.

Yield: 83 % of theory;

Melting point: 285-286°C;

$C_{26}H_{22}N_4O_4$

Calc.:      C 68.69      H 4.88      N 12.32

- 30    Found:      68.34      4.81      12.27

Calc.:      molar peak  $M^+$  = 454

Found:      molar peak  $M^+$  = 454



Example 19

3-{(Z)-1-[4-(3-(rac-4-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (I) and  
3-{(Z)-1-[4-(3-(rac-4-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (II)

10 (a) 3-[(Z)-1-(4-bromo-anilino)-1-phenylmethylidene]-5-nitro-2-indolinone

Prepared by reacting 1-acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylidene)-5-nitro-2-indolinone with 1.5 equivalents of 4-bromo-aniline in DMF (110°C, for 2 hours), subsequent  
15 treatment with piperidine (20°C, 0.5 hours) and precipitation with water.

Yield: 92 % of theory;

Melting point: 300-305°C;

$C_{21}H_{14}BrN_3O_3$

20 Calc.: C 57.82 H 3.23 N 9.63 Br 18.32

Found: 57.81 3.20 9.65 18.22

Calc.: molar peak  $M^+$  = 435/437 1 (Br)

Found: molar peak  $M^+$  = 435/437 (1 Br)

25 (b) (I) and (II)

440 mg (1.0 mmol) of the 4-bromophenyl compound obtained in (a), 21 mg (0.069 mmol) of tri-*o*-tolyl-phosphine, 5 mg (0.023 mmol) of palladium diacetate, 185 mg (1.1 mmol) of rac-1-allyl-4-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidine (melting  
30 point: 69-70°C) and 0.35 ml (2.0 mmol) of Hünig's base are stirred in 20 ml of DMF for 15 hours at 100°C, filtered over kieselguhr, poured onto water, the precipitate is filtered off and purified by column chromatography on silica gel with  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1) as eluant.

35 The (Z) isomer (I) is eluted first ( $R_f$  = 0.50) and crystallised with ether:

3-{(Z)-1-[4-(3-(rac-4-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone.

Yield: 131 mg (91 % of theory);

5 Melting point: 170°C (foam);

$C_{29}H_{25}N_5O_5$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 523

Found: molar peak  $M^+$  = 523

10 Then the (E) isomer (II) is eluted ( $R_f$  = 0.43) and crystallised from MeOH (+ ether).

3-{(Z)-1-[4-(3-(rac-4-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone.

15

Yield: 147 mg (14 % of theory);

Melting point: 220-225°C;

$C_{29}H_{25}N_5O_5$

Calc.: molar peak  $M^+$  = 523

20 Found: molar peak  $M^+$  = 523

The following compounds were obtained analogously to Example 19:

25 19.1 3-{(Z)-1-[4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)-anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (I) and

3-{(Z)-1-[4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone (II)

30

---

Prepared by reacting 3-[(Z)-1-(4-(4-bromo-anilino)-1-phenylmethylidene)-5-nitro-2-indolinone with 1.1 equivalents of N-allyl-pyrrolidin-2-one, 0.07 equivalents of tri-(o-tolyl)phosphine, 0.02 equivalents of palladium diacetate and 2 equivalents of Hünig's base in DMF (3

35 hours, 100°C; under nitrogen), filtering over kieselguhr,

adding water and purifying the precipitate obtained by column chromatography on silica gel with EtOac/EtOH (10:1) as eluant.

5 The (Z) isomer (I) is eluted first ( $R_f = 0.63$ ):

3-{(Z)-1-[4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-1-propen-1-yl)-anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone.

Yield: 22 % of theory;

Melting point: 262-263°C;

10  $C_{28}H_{24}N_4O_4$

Calc.: C 69.99 H 5.03 N 11.66

Found: 69.50 5.30 11.45

Calc.: molar peak  $(M-H)^- = 479$

Found: molar peak  $(M-H)^- = 479$

15

Then the (E) isomer (II) is eluted ( $R_f = 0.41$ ):

3-{(Z)-1-[4-(3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-1-propen-1-yl)-anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone.

Yield: 19 % of theory;

20 Melting point: 278-280°C;

$C_{28}H_{24}N_4O_4$

Calc.: C 69.99 H 5.03 N 11.66

Found: 69.78 5.24 11.49

Calc.: molar peak  $(M-H)^- = 479$

25 Found: molar peak  $(M-H)^- = 479$

19.2 Mixture of 3-{(Z)-1-[4-(2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(Z)-ethen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone (I) and

30 3-{(Z)-1-[4-(2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-(E)-ethen-1-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone (II)

---

Prepared by reacting 3-[(Z)-1-(4-(4-bromo-anilino)-1-phenylmethyldene]-5-nitro with 1.5 equivalents of

35 N-vinyl-pyrrolidon-2-ine, 0.07 equivalents of tri-(o-

tolyl)phosphine, 0.02 equivalents of palladium diacetate and 2 equivalents of Hünig's base in DMF (for 2 hours, 100°C), filtering over kieselguhr, adding with water and purifying the resulting precipitate by column

5 chromatography on silica gel with toluene/EtOAc/EtOH (4:2:1) as eluant.

A mixture of (Z/E) isomers is obtained ( $R_f = 0.48$  and 0.40):

Yield: 54.9 % of theory;

10 Melting point: 260-265°C;

$C_{27}H_{22}N_4O_4 \times 0.3 H_2O$

Calc.: C 68.71 H 4.83 N 11.87

Found: 68.72 5.10 11.68

Calc.: molar peak  $M^+ = 466$

15 Found: molar peak  $M^+ = 466$

The following compounds may be prepared analogously to the preceding Examples:

20 (1) 3-{(Z)-1-[(indol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

(2) 3-{(Z)-1-[(1-methyl-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

25

(3) 3-{(Z)-1-[(2-azaindol-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

(4) 3-{(Z)-1-[(2-indazol-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-  
30 5-nitro-2-indolinone,

(5) 3-{(Z)-1-[(2-oxo-indolin-5-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (6) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

- (7) 3-{(Z)-1-[(benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 5 (8) 3-{(Z)-1-[(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (9) 3-{(Z)-1-[(quinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 10 (10) 3-{(Z)-1-[(2-oxo-1,2-dihydro-pyrazin-7-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (11) 3-{(Z)-1-[(isoquinolin-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 15 (12) 3-{(Z)-1-[(2-Boc-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20 (13) 3-{(Z)-1-[(2-ethoxycarbonylmethyl-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (14) 3-{(Z)-1-[(2-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-1,3-dioxo-isoindolin-5-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone
- 25 (15) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-cyano-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone
- 30 (16) 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazolin-2-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (17) 3-{(Z)-1-[4-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-(5)-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone-hydrochloride,
- 35

(18) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(3-aminomethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(19) 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(20) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

10 (21) 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(22) 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-thiazole-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

15

(23) 3-{(Z)-1-[4-((imidazol-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(24) 3-{(Z)-1-[4-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

20

(25) 3-{(Z)-1-[3-((2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(26) 3-{(Z)-1-[2-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

25

(27) 3-{(Z)-1-[4-(2-amino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

30

(28) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(29) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

35

(30) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

5 (31) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazole-5-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(32) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

10 (33) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(34) 3-{(Z)-1-[4-(1H-tetrazol-5-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

15

(35) 3-{(Z)-1-[4-((imidazol-4-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

20 (36) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)ethyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(37) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

25 (38) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

(39) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-thiazolidin-5-yl)-methyl)-anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,

30

(40) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)methylidene}-2-indolinone,

35 (41) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene[sic]}-2-indolinone,

(42) 3-{(Z)-1-[4-(2-isobutyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone,

(43) 3-{(Z)-1-[4-[(1-Boc-imidazolin-2-yl)methyl]anilino]-  
5 1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone

(44) 3-{(Z)-1-[4-[(imidazolin-2-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (45) 3-{(Z)-1-[4-[(imidazolin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone,

(46) 3-{(Z)-1-[4-[(5-methoxycarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-  
15 indolinone,

(47) 3-{(Z)-1-[4-[(5-carboxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-  
indolinone,  
20

(48) 3-{(Z)-1-[4-[(pyrrol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone,

(49) 3-{(Z)-1-[4-[(2,5-dihydro-2,5-dioxo-pyrrol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-  
25 indolinone,

(50) 3-{(Z)-1-[4-[(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-  
30 indolinone,

(51) 3-{(Z)-1-[4-[(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (52) 3-{(Z)-1-[4-(imidazol-1-yl)anilino]-1-phenylmethylenidene}-5-nitro-2-indolinone,



(53) 3-{(Z)-1-[4-(3,5-dioxo-tetrahydro-1,2,4-triazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (54) 3-{(Z)-1-[4-(2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

(55) 3-{(Z)-1-[4-[(3-methyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-ylidene)methyl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

10

(56) 3-{(Z)-1-[4-[(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-ylidene)methyl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (57) 3-{(Z)-1-[4-[(1-methyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (58) 3-{(Z)-1-[4-[(3-methyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (59) 3-{(Z)-1-[4-[(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

(60) 3-{(Z)-1-[4-[1-(imidazol-4-yl)ethen-1-yl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (61) 3-{(Z)-1-[4-[1-(imidazol-4-yl)ethyl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

(62) 3-{(Z)-1-[3-[1-(imidazol-4-yl)-3-propen-1-yl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(63) 3-{(Z)-1-[3-[1-(imidazol-4-yl)-1-propen-1-yl]anilino]-1-phenylmethyldene}-5-nitro-2-indolinone,

- (64) 3-{(Z)-1-[3-[1-(imidazol-4-yl)propyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 5 (65) 3-{(Z)-1-[4-[3-(5-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-propen-1-yl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (66) 3-{(Z)-1-[4-[3-(5-aminocarbonyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 10
- (67) 3-{(Z)-1-[4-[3-(pyrrolidin-1-yl)-1-propen-1-yl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 15
- (68) 3-{(Z)-1-[4-[3-(pyrrolidin-1-yl)-propyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (69) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-1-propen-1-yl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20
- (70) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (71) 3-{(Z)-1-[3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-2-indolinone,
- 25
- (72) 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-trifluoromethyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 30
- (73) 3-{(Z)-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (74) 3-{(Z)-1-[3-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 35

(75) 3-{(Z)-1-[3-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (76) 3-{(Z)-1-[3-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(77) 3-{(Z)-1-[3-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (78) 3-{(Z)-1-[3-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (79) 3-{(Z)-1-[3-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenyl-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(80) 3-{(Z)-1-[4-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethen-1-yl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (81) 3-{(Z)-1-[4-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(82) 3-{(Z)-1-[4-[1-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (83) 3-{(Z)-1-[4-[1-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)ethyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (84) 3-{(Z)-1-[4-[(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]-anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(85) 3-{(Z)-1-[4-[(3-methyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]-anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (86) 3-{(Z)-1-[4-[(pyrrolidin-2-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(87) 3-{(Z)-1-[4-[(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)methyl]-anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (88) 3-{(Z)-1-[4-[(1-acetyl-pyrrolidin-2-yl)methyl]-anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(89) 3-{(Z)-1-[4-[(pyrrolidin-3-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (90) 3-{(Z)-1-[4-[(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (91) 3-{(Z)-1-[4-[(1-acetyl-pyrrolidin-3-yl)methyl]-anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(92) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-pyrrolidin-5-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (93) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (94) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-pyrrolidin-4-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(95) 3-{(Z)-1-[4-[(2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (96) 3-{(Z)-1-[4-[(2,5-dioxo-2,5-dihydro-pyrrol-3-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (97) 3-{(Z)-1-[4-[(2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(98) 3-{(Z)-1-[4-[(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (99) 3-{(Z)-1-[4-[(2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(100) 3-{(Z)-1-[4-[(pyrazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(101) 3-{(Z)-1-[4-[(3-oxo-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (102) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-imidazolidin-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (103) 3-{(Z)-1-[4-[(2-oxo-2,3-dihydro-imidazol-1-yl)methyl]anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(104) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(105) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(106) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

35 (107) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(108) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (109) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (110) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (111) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (112) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(113) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (114) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (115) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (116) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(117) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

5 (118) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

(119) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-  
10 acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(120) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-  
acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
indolinone,

15

(121) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-  
yl)anilino]-1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-  
nitro-2-indolinone,

20 (122) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
indolinone,

(123) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
25 yl)amino]-1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-  
nitro-2-indolinone,

(124) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
6-yl)amino]-1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylidene}-5-  
30 nitro-2-indolinone,

(125) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(126) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (127) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (128) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (129) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (130) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(131) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (132) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

30 (133) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(134) 3-{(Z)-1-[4-(2-pyrrolidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35



(135) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (136) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(137) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (138) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(139) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20

(140) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (141) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(142) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-pyrrolidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30

(143) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

- (144) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 5 (145) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,
- (146) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-
- 10 indolinone,
- (147) 3-{(Z)-1-[4-(2-pyrrolidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 15 (148) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20 (149) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (150) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 25 (151) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 30 (152) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(153) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (154) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (155) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-piperidinomethyl-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(156) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(157) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (158) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(159) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(160) 3-{(Z)-1-[4-(2-pyrrolidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(161) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(162) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (163) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (164) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (165) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(166) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20

(167) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (168) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-pyrrolidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (169) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (170) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(171) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(172) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(173) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(174) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(175) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(176) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(177) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(178) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(179) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(180) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (181) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-oxo-piperidino-methyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (182) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (183) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(184) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

20 (185) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (186) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(187) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30

(188) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (189) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(190) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5

(191) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (192) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (193) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(194) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20

(195) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25

(196) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (197) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(198) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

- (199) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 5 (200) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (201) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 10
- (202) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 15
- (203) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20
- (204) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (205) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 25
- (206) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 30
- (207) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 35



(208) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

5 (209) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

(210) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-  
10 pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(211) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-  
pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
indolinone,

15

(212) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

20 (213) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

(214) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
25 yl)amino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

(215) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
6-yl)amino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-  
30 methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(216) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-  
phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(217) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

5 (218) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

10 (219) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-  
phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(220) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(2-pyrrolidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
15 2-indolinone,

(221) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

20 (222) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

25 (223) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-  
piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(224) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-  
piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
30 indolinone,

(225) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-  
yl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(226) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

5 (227) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
yl)amino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

(228) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
10 6-yl)amino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(229) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-  
15 methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(230) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-  
1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,  
20

(231) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

25 (232) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-piperidino-ethyl)-  
phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(233) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
30 1-(4-(2-piperidino-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

(234) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-  
35 5-nitro-2-indolinone,

(235) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (236) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(237) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
10

(238) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
15

(239) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (240) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(241) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
25

(242) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
30

(243) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(244) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (245) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(246) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
10 1-(4-(2-(2-oxo-pyrrolidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(247) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-  
15 5-nitro-2-indolinone,

(248) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
20

(249) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(250) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
25

(251) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
30

(252) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(253) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (254) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (255) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(256) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-  
15 5-nitro-2-indolinone,

(257) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
20

(258) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (259) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-pipridino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(260) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
30 2-indolinone,

(261) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
35 2-indolinone,

(262) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

5 (263) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(264) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10

(265) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (266) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (267) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (268) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(269) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30

(270) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35 (271) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(272) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-amino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

5

(273) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

10

(274) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

15

(275) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-  
acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

20

(276) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-  
acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
indolinone,

(277) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

25

(278) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

30

(279) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
yl)amino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(280) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
6-yl)amino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,



(281) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (282) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(283) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
10 1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(284) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-  
15 phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(285) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-acetylamino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20

(286) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (287) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(288) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,  
30

(289) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

- (290) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 5 (291) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (292) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 10
- (293) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 15
- (294) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20
- (295) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (296) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 25
- (297) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 30
- (298) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pyrrolidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 35

- (299) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 5 (300) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (301) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-pi-  
10 peridino-propyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,
- (302) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
15
- (303) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- 20 (304) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (305) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
25
- (306) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
30
- (307) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,  
35

(308) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-  
1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

5 (309) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
2-indolinone,

(310) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
10 (E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-piperidino-propyl)-  
phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(311) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-piperidino-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-  
15 2-indolinone,

(312) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

20 (313) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

25 (314) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-  
oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
2-indolinone,

(315) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-  
30 oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
indolinone,

(316) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-  
yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-  
35 methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(317) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

5 (318) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
yl)amino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(319) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
10 6-yl)amino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(320) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-  
15 propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(321) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

20 (322) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

25 (323) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-  
propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(324) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
30 1-(4-(3-(2-oxo-pyrrolidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

(325) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
35 5-nitro-2-indolinone,

(326) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

5 (327) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-  
oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(328) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-  
oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-  
10 indolinone,

(329) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-  
yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15

(330) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-  
nitro-2-indolinone,

20 (331) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
yl)amino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(332) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
25 6-yl)amino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-  
methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(333) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-  
ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-  
30 propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(334) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-  
1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-  
5-nitro-2-indolinone,

35

(335) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (336) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(337) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(338) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(339) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (340) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

(341) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(342) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(343) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

35

(344) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

5 (345) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

10 (346) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(347) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(348) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

20 (349) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (350) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-amino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(351) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

30 (352) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

35



(353) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-2-indolinone,

5 (354) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(355) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(356) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(357) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

20 (358) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (359) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(360) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

30 (361) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

35

(362) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

5 (363) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-acetylamino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(364) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
10 1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(365) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-  
15 5-nitro-2-indolinone,

(366) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-  
2-indolinone,

20 (367) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (368) 3-{(Z)-1-[4-(2-piperidino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(369) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
30 1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(370) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-  
35 methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(371) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

5 (372) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(373) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-  
10 1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(374) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-  
15 nitro-2-indolinone,

(375) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,  
20

(376) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-((3-pyrrolidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (377) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(378) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
30 1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(379) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-  
35 2-indolinone,

(380) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

5 (381) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(382) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
10 1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(383) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-  
15 methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(384) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,  
20

(385) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (386) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(387) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-  
30 1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(388) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,  
35

(389) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-((3-piperidino-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-  
nitro-2-indolinone,

5 (390) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-  
1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-  
methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(391) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
10 1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-  
methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(392) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-  
oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-  
15 2-indolinone,

(393) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-  
oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-  
5-nitro-2-indolinone,  
20

(394) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-  
yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-  
yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (395) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-  
1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-  
methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(396) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-  
30 yl)amino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-  
yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(397) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-  
6-yl)-amino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-  
35 yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(398) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (399) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (400) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (401) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

20 (402) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-pyrrolidino)-1-propen-1-yl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

25 (403) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)anilino]-1-(4-(3-(2-oxo-piperidino)-propyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(404) 3-{(Z)-1-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

30 (405) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-2-indolinone,

35 (406) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(407) 3-{(Z)-1-[4-(2-acetylamino-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

5 (408) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

10 (409) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

15 (410) 3-{(Z)-1-[(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

20 (411) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

(412) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

25 (413) 3-{(Z)-1-[4-(2-(imidazol-4-yl)-(E)-ethenyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

30 (414) 3-{(Z)-1-[4-((1-methyl-2,4-dioxo-imidazolidin-5-(E/Z)-ylidene)methyl)anilino]-1-(4-((3-(2-oxo-piperidino)-1-propen-1-yl)phenyl)-methylidene)}-5-nitro-2-indolinone,

35 (415) 3-{(Z)-1-[4-(2-ethyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-(2-(2-oxo-piperidino)-ethyl)-phenyl)-methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

- (416) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (417) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-methoxy-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (418) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-fluoro-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (419) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-chloro-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (420) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (421) 3-{(Z)-1-[4-(imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (422) 3-{(Z)-1-[4-(imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methoxy-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (423) 3-{(Z)-1-[4-(imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-fluor-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (424) 3-{(Z)-1-[4-(imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-chloro-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (425) 3-{(Z)-1-[4-(imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-bromo-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,
- (426) 3-{(Z)-1-[(4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-amino]-1-phenylmethylidene-5-nitro-2-indolinone,
- (427) 3-{(Z)-1-[(4,4-dimethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl)-amino]-1-phenylmethylidene-5-nitro-2-indolinone.



Example 20

Dry ampoule containing 75 mg of active substance per 10 ml

---

Composition:

Active substance	75.0 mg
Mannitol	50.0 mg
water for injections	ad 10.0 ml

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water.

After packaging the solution is freeze-dried. To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

Example 21

Dry ampoule containing 35 mg of active substance per 2 ml

---

Composition:

Active substance	35.0 mg
Mannitol	100.0 mg
water for injections	ad 2.0 ml

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging, the solution is freeze-dried.

To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

Example 22

Tablet containing 50 mg of active substance

---

5

Composition:

	(1) Active substance	50.0 mg
	(2) Lactose	98.0 mg
10	(3) Maize starch	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	15.0 mg
	(5) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
		215.0 mg

Preparation:

15

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.

20 Diameter of the tablets: 9 mm.

Example 23

25 Tablet containing 350 mg of active substance

---

Preparation:

30	(1) Active substance	350.0 mg
	(2) Lactose	136.0 mg
	(3) Maize starch	80.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	30.0 mg
	(5) Magnesium stearate	<u>4.0 mg</u>
35		600.0 mg

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.  
Diameter of the tablets: 12 mm.

Example 24

10 Capsules containing 50 mg of active substance

---

Composition:

(1) Active substance	50.0 mg
15 (2) Dried maize starch	58.0 mg
(3) Powdered lactose	50.0 mg
(4) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

20 Preparation:

(1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing.

This powder mixture is packed into size 3 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example 25

Capsules containing 350 mg of active substance

---

5

Composition:

	(1) Active substance	350.0 mg
	(2) Dried maize starch	46.0 mg
10	(3) Powdered lactose	30.0 mg
	(4) Magnesium stearate	<u>4.0 mg</u>
		430.0 mg

Preparation:

- 15 (1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing.

This powder mixture is packed into size 0 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

20

Example 26

Suppositories containing 100 mg of active substance

---

25

1 suppository contains:

	Active substance	100.0 mg
	Polyethyleneglycol (M.W. 1500)	600.0 mg
	Polyethyleneglycol (M.W. 6000)	460.0 mg
30	Polyethylenesorbitan monostearate	<u>840.0 mg</u>
		2,000.0 mg

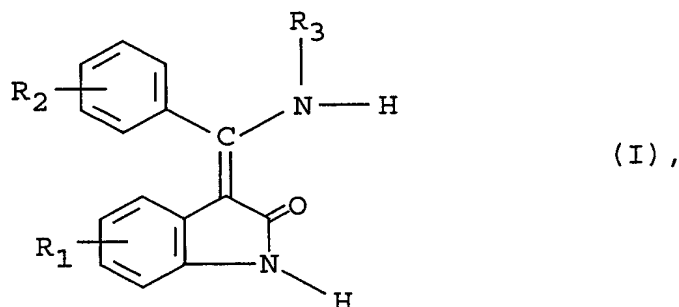
Preparation:

- 35 The polyethyleneglycol is melted together with polyethylene sorbitan monostearate. At 40°C the ground active substance is homogeneously dispersed in the melt.

It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

Patent Claims

- 5 1. Substituted indolinones of general formula



wherein

- 10 R<sub>1</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a nitro, amino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino or benzyloxycarbonylamino group,

- 15 R<sub>2</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a C<sub>1-5</sub>-alkyl, trifluoromethyl, cyano, aminocarbonyl, nitro or amino group,

- a C<sub>1-5</sub>-alkyl group, which is substituted by an amino, phthalimido, C<sub>1-5</sub>-alkylamino, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino, C<sub>3-4</sub>-alkenylamino, benzylamino, di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, C<sub>2-6</sub>-alkyleneimino, di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino, N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino, N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-N-benzylamino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-

amino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-benzylamino,  
5 N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-benzylamino,  
N-benzyloxycarbonyl-N-benzylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl,  
benzyloxycarbonyl, carboxy, cyano, amidinocarbonyl or  
imidazolyl group,

10 a C<sub>2-5</sub>-alkenyl group, which is substituted by a  
phthalimido, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino,  
(C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-  
(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, α-oxo-  
C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-  
15 N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-  
amino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>2-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-(C<sub>1-4</sub>-alkanoyl)-N-benzylamino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)-  
20 carbonyl)-N-benzylamino, N-benzyloxycarbonyl-  
N-benzylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl, benzyloxycarbonyl,  
carboxy, cyano or aminocarbonyl group, or

an allyl group which is substituted in the 3-position by  
25 an amino, C<sub>1-5</sub>-alkylamino, C<sub>3-7</sub>-cycloalkylamino,  
C<sub>3-4</sub>-alkenylamino, benzylamino, di-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-amino,  
C<sub>2-6</sub>-alkyleneimino, di-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino,  
N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-N-(C<sub>3-4</sub>-alkenyl)-amino or N-(C<sub>1-5</sub>-alkyl)-  
N-benzylamino group, and

30

R<sub>3</sub> denotes a group of the formulae



wherein

A denotes a bond, a C<sub>1-4</sub>-alkylene, C<sub>1-4</sub>-alkylidene, C<sub>2-4</sub>-alkenylene or C<sub>2-4</sub>-alkenylidene group, whilst a hydrogen atom which is bound to the carbon atom of the binding site in the group Het, together with a hydrogen atom of the group A in the α-position, may also be replaced by another carbon-carbon bond,

D denotes a -CH=CH-NR<sub>a</sub>, -CH=N-NR<sub>a</sub>, -N=CH-NR<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>-CO-NR<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>a</sub>, -CO-NR<sub>c</sub>-CO, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>a</sub>, -CH=CH-CH=N, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>d</sub>, -CH=CH-N=CH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sub>d</sub>-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NH, -CH=CH-CO-NH, -NR<sub>a</sub>-CO-CH=N or -(R<sub>a</sub>CR<sub>b</sub>)-CO-NR<sub>a</sub>-CO bridge, whilst

R<sub>a</sub> and R<sub>b</sub>, which may be identical or different, each denote a hydrogen atom or a methyl group,

R<sub>c</sub> denotes a hydrogen atom, a (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkyl or benzyloxycarbonyl-C<sub>1-5</sub>-alkyl group and

R<sub>d</sub> denotes a hydrogen atom, a C<sub>1-5</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkanoyl, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or benzyloxycarbonyl group, and

Het denotes a 5-membered heteroaromatic ring which contains a nitrogen atom or a nitrogen atom and an oxygen, sulphur or nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may also be substituted by a C<sub>1-5</sub>-alkyl, C<sub>5-7</sub>-cycloalkyl, phenyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,



amino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino or benzyloxycarbonylamino group and also by a further C<sub>1-5</sub>-alkyl group,

5 a 5-membered dihydrogenated heteroaromatic ring which contains a nitrogen atom or a nitrogen atom and an oxygen, sulphur or nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may also be substituted by one or two C<sub>1-5</sub>-alkyl groups and may contain a carbonyl group  
10 and additionally may be substituted at a cyclic nitrogen atom by a (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or benzyloxycarbonyl group,

a 5-membered tetrahydrogenated heteroaromatic ring,  
15 which contains a nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may additionally be substituted by one or two C<sub>1-5</sub>-alkyl groups, by a hydroxy, carboxy, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl or aminocarbonyl group and may also contain one or two carbonyl groups,

20 a 5-membered tetrahydrogenated heteroaromatic ring which contains a nitrogen atom and an oxygen, sulphur or nitrogen atom, whilst the abovementioned ring may additionally be substituted by one or two C<sub>1-5</sub>-alkyl  
25 groups and may contain one or two carbonyl groups,

a tetrazolyl or imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl group.

the isomers and the salts thereof.

30

2. Substituted indolinones of general formula I according to claim 1, wherein

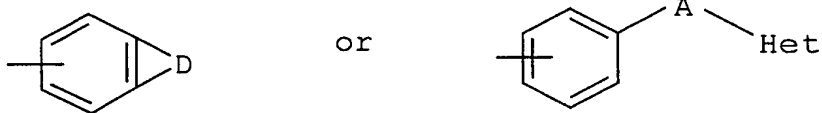
R<sub>1</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,  
35 a nitro, amino, C<sub>1-4</sub>-alkanoylamino,

(C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino or benzyloxycarbonylamino group,

R<sub>2</sub> denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,  
5 a methyl, trifluoromethyl, cyano, aminocarbonyl, nitro or amino group,

a C<sub>1-2</sub>-alkyl group, which is substituted by an amino, phthalimido, C<sub>1-2</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino,  
10 C<sub>2-6</sub>-alkyleneamino, C<sub>1-2</sub>-alkanoylamino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-(C<sub>1-2</sub>-alkanoyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino, N-((C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino, α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, N-benzyloxycarbonyl-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-  
15 amino, (C<sub>1-5</sub>-alkoxy)carbonyl, benzyloxycarbonyl, carboxy, cyano, aminocarbonyl or imidazolyl group, or

an allyl group which is substituted in the 3-position by a C<sub>2-6</sub>-alkylene or α-oxo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino group, R<sub>3</sub>  
20 denotes a group of the formulae



wherein D and Het are as hereinbefore defined and A denotes a bond, a C<sub>1-3</sub>-alkylene, C<sub>1-3</sub>-alkylidene, C<sub>2-3</sub>-alkenylene or C<sub>2-3</sub>-alkenylidene group, whilst a  
25 hydrogen atom which is bound to the carbon atom of the binding site in the group Het, together with a hydrogen atom of the group A in the α-position, may also be replaced by another carbon-carbon bond,

30 the isomers and the salts thereof.

3. Substituted indolinones of general formula I according to claim 1, wherein

R<sub>1</sub> denotes a hydrogen atom or a nitro group,

5

R<sub>2</sub> denotes a hydrogen or chlorine atom, a methyl, trifluoromethyl, cyano, aminomethyl, aminoethyl or phthalimido group, a methyl or ethyl group each of which is substituted by a methylamino, dimethylamino,  
10 ethylamino, diethylamino, pyrrolidino, piperidino, α-oxo-pyrrolidino, α-oxo-piperidino, acetylamino, methoxycarbonylamino, ethoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, N-acetyl-N-methylamino, N-methoxycarbonyl-N-methyl-amino, N-ethoxycarbonyl-N-methyl-amino,  
15 N-benzyloxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl, 2-(N-benzyloxycarbonyl-N-methyl-amino)-ethyl or imidazolyl group,

R<sub>3</sub> denotes a 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl, 2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yl, 4-(imidazol-2-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-2-yl)-phenyl, 4-(imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(5-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(4-methyl-imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(2-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-ethyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-acetylamino-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-acetylamino-5-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl,  
20 imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, 4-[(2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl]-phenyl, 4-[(2,4-dioxo-imidazolidin-5-ylidene)methyl]-phenyl, 4-[(imidazol-4-yl)methyl]-phenyl, 4-[(imidazol-5-yl)methyl]-phenyl, 4-[(1-pyrrolidinyl)methyl]-phenyl, 4-[2-(imidazol-4(5)-yl)ethyl]-phenyl, 4-[2-(imidazol-4-yl)ethenyl]-phenyl or 4-[2-(imidazol-5-yl)ethenyl]-phenyl group,  
25  
30  
35

the isomers and the salts thereof.

4. Substituted indolinones of general formula I according  
5 to claim 1, wherein

R<sub>1</sub> denotes a hydrogen atom or in the 5-position a nitro  
group,

- 10 R<sub>2</sub> denotes a hydrogen atom, a methyl or trifluoromethyl  
group,

- R<sub>3</sub> denotes a 4-(1-methyl-imidazol-2-yl)-phenyl, 4-  
(imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(imidazol-5-yl)-phenyl, 4-(1-  
15 methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(1-methyl-imidazol-5-yl)-  
phenyl, 4-(2-methyl-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-(2-  
acetylamino-imidazol-4-yl)-phenyl, 4-[(2,4-dioxo-  
imidazolidin-5-ylidene)methyl]-phenyl, 4-[(1-pyr-  
rolidinyl)-methyl]-phenyl, 4-[2-(imidazol-4-yl)ethenyl]-  
20 phenyl or 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl group,

the isomers and the salts thereof.

5. The following substituted indolinones of general  
25 formula I according to claim 1, wherein [sic]

(a) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-  
phenylmethylidene}-2-indolinone,

- 30 (b) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-  
phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(c) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-  
trifluoro-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(d) 3-{(Z)-1-[4-(1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-(4-methyl-phenyl)methylidene}-5-nitro-2-indolinone,

5 (e) 3-{(Z)-1-[4-((2,4-dioxo-imidazolidin-5-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

10 (f) 3-{(Z)-1-[4-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

(g) 3-{(Z)-1-[4-((pyrrolidin-1-yl)methyl)anilino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone,

15 (h) 3-{(Z)-1-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)amino]-1-phenylmethylidene}-5-nitro-2-indolinone

and the salts thereof.

20 6. Physiologically acceptable salts of the compounds according to claims 1 to 5.

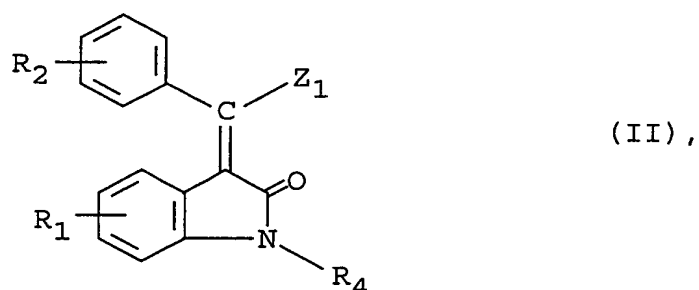
25 7. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 5 or a salt according to claim 6 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

8. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 5 or a salt according to claim 6 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the treatment of excessive or abnormal cell proliferation.

9. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 7, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 5 or a salt according to claim 6 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

10. Process for preparing the compounds according to claims 1 to 6, characterised in that

a. a compound of general formula



wherein

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are defined as in claims 1 to 5,  
R<sub>4</sub> denotes a hydrogen atom or a protecting group for the nitrogen atom of the lactam group and

Z<sub>1</sub> denotes a halogen atom, a hydroxy, alkoxy or aralkoxy group,

is reacted with an amine of general formula



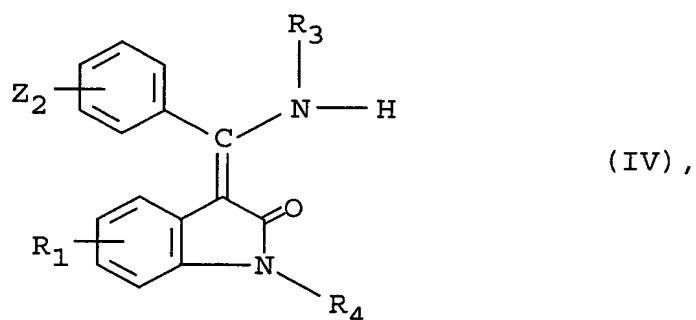
wherein

$R_3$  is defined as in claims 1 to 5, and subsequently, if necessary, any protecting group used for the nitrogen atom of the lactam group is cleaved, or

b. in order to prepare a compound of general formula I, wherein  $R_2$  denotes one of the alkenyl or allyl groups mentioned for  $R_2$  in claims 1 to 5,

10

a halophenyl compound of general formula



wherein

15  $R_1$ ,  $R_3$  and  $R_4$  are defined as in claims 1 to 5 and  $Z_2$  denotes a chlorine, bromine or iodine atom,

is reacted with an alkene of general formula

20



wherein

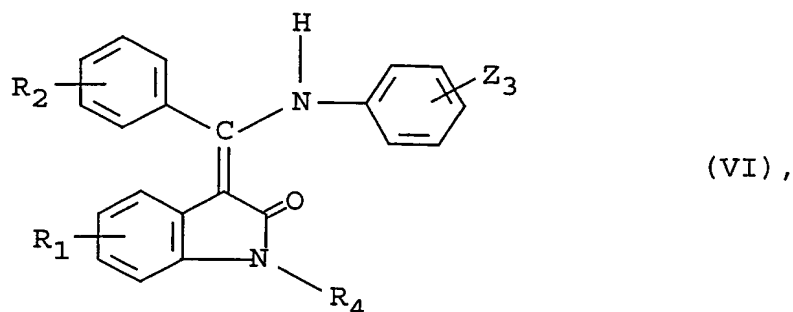
$R_2'$  denotes one of the substituted alkenyl groups mentioned for  $R_2$  in claims 1 to 5, in the presence of a suitable catalyst containing a noble metal and subsequently, if necessary, any protecting group used for the nitrogen atom of the lactam group is cleaved, or

25

c. in order to prepare a compound of general formula I wherein A denotes a C<sub>2-4</sub>-alkenylene group,

a halophenyl compound of general formula

5



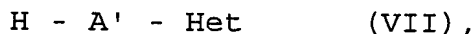
wherein

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>4</sub> are defined as in claims 1 to 5 and

Z<sub>3</sub> denotes a chlorine, bromine or iodine atom,

10

is reacted with an alkene of general formula



15 wherein

Het is defined as in claims 1 to 5 and

A' denotes a C<sub>2-4</sub>-alkenylene group, in the presence of a suitable catalyst containing a noble metal and subsequently, if necessary, any protecting group used for the nitrogen atom of the lactam group is cleaved, or

20

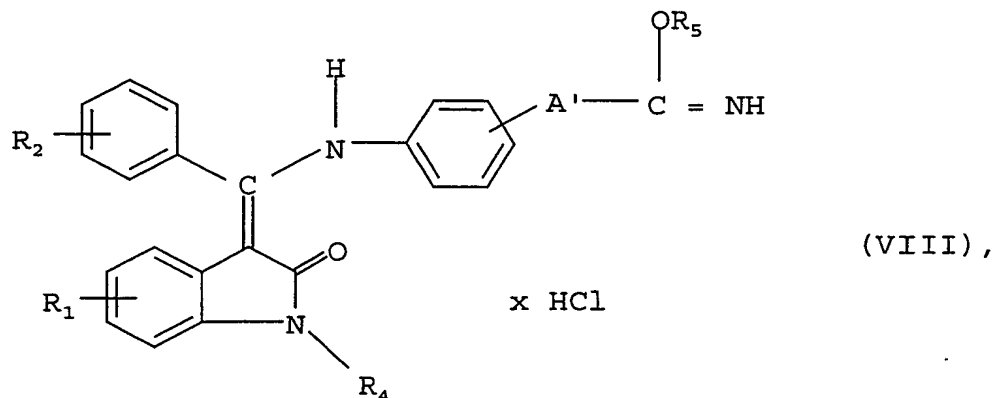
d. in order to prepare a compound of general formula I wherein A denotes a bond or a C<sub>1-4</sub>-alkylene group and Het denotes one of the optionally mono- or disubstituted (4,5-dihydro-imidazol-2-yl) groups mentioned for Het in

25

claims 1 to 5,

an iminoether-phenyl compound of general formula





wherein

$R_1$ ,  $R_2$  and  $R_4$  are defined as in claims 1 to 5,

$A'$  denotes a bond or a  $C_{1-4}$ -alkylene group and

5  $R_5$  denotes an alkyl group,

is reacted with an ethylenediamine which may be substituted by a  $C_{1-5}$ -alkyl group at one of the nitrogen or carbon atoms or at one of the nitrogen atoms and at one of the carbon atoms, and subsequently, if necessary, any protecting group used for the nitrogen atom of a lactam group is cleaved, and

subsequently, if desired, a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_3$  denotes an (imidazo[1,2-a]-pyrimidin-2-yl)phenyl group, is converted by hydrazinolysis into a corresponding (2-amino-imidazol-4(5)-yl)phenyl compound, or

20 a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_2$  contains a phthalimido group is converted by hydrazinolysis into a corresponding amino compound, or

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_2$  denotes a cyano, cyanoalkyl or cyanoalkenyl group, is converted by reduction into a corresponding aminomethyl or aminoalkyl compound, or

a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>2</sub> denotes a cyano, cyanoalkyl or cyanoalkenyl group, is converted by hydration into a corresponding aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl or aminocarbonylalkenyl compound, or

10 a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>2</sub> contains an alkenylene group, is converted by reduction into a corresponding alkylene compound, or

a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>3</sub> contains an alkenylene group, is converted by reduction into a corresponding alkylene compound, or

15 a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>3</sub> denotes an (amino-imidazolyl)phenyl group substituted by an alkanoyl or benzyloxycarbonyl group as mentioned for R<sub>3</sub> in claims 1 to 5 is converted by hydrolysis or hydrogenolysis into a corresponding unsubstituted compound, or

20 a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>3</sub> denotes an unsubstituted (amino-imidazolyl)phenyl group as mentioned for R<sub>3</sub> in claims 1 to 5, is converted by acylation into a corresponding acyl compound, or

30 a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>2</sub> denotes one of the groups mentioned for R<sub>2</sub> in claims 1 to 5 which contain an amino, alkylamino, alkenylamino or benzylamino group, is converted by acylation into a corresponding acyl compound, or

35 a compound of general formula I thus obtained wherein R<sub>1</sub> denotes a nitro group, is converted by reduction into a corresponding amino compound, or

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_1$  denotes an amino group, is converted by acylation into the corresponding acyl compound, or

5

a compound of general formula I thus obtained wherein A denotes an alkenylene, alkylidene or alkenylidene group, is converted by catalytic hydrogenation into a corresponding alkylene compound, or

10

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_3$  denotes a phthalimido group substituted by a ( $C_{1-5}$ -alkoxy)carbonyl- $C_{1-5}$ -alkyl or benzyloxycarbonyl- $C_{1-5}$ -alkyl group, is converted by acidolysis or hydrogenolysis into a corresponding carboxy compound, or

15

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_2$  contains an alkoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group is converted by hydrolysis or hydrogenolysis into a corresponding carboxy compound, or

20

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_2$  denotes an acylated aminoalkyl group is converted by hydrolysis or hydrogenolysis into a corresponding aminoalkyl compound, or

25

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_1$  and/or  $R_2$  denote(s) a halogen atom is converted by catalytic hydrogenation into a corresponding dehalogenated compound, or

30

a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_3$  denotes a 2-Boc, 2-Z or 2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl group is converted by hydrolysis

or hydrogenolysis into a corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyll compound, or

5 a compound of general formula I thus obtained wherein  $R_3$  denotes a 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl group is converted by acylation into a corresponding 2-acyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl compound, or

10 a compound of general formula I thus obtained wherein Het denotes one of the groups mentioned for Het in claims 1 to 5 which is substituted at a cyclic nitrogen atom by a ( $C_{1-5}$ -alkoxy)carbonyl or benzyloxycarbonyl group is converted by acidolysis or hydrogenolysis into a corresponding NH compound, and

15 if necessary any protecting group used during the reactions to protect reactive groups is cleaved, or

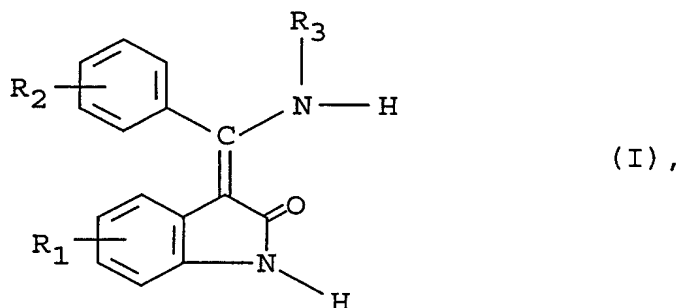
20 subsequently, if desired, a compound of general formula I thus obtained is resolved into its stereoisomers, or

25 a compound of general formula I thus obtained is converted in the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof with an inorganic or organic acid or base.

Abstract

5

The present invention relates to indolinones of general formula



10 wherein

R<sub>1</sub> to R<sub>3</sub> are defined in claim 1, the isomers and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibiting effect on various kinases and  
15 cycline/CDK complexes and on the proliferation of various tumour cells, pharmaceutical compositions containing these compounds, their use and processes for preparing them.